

原発性肺癌切除例における臨床的および病理学的諸因子が予後に及ぼす影響に関する研究

著者	佐川 元保
学位授与機関	Tohoku University
URL	http://hdl.handle.net/10097/54616

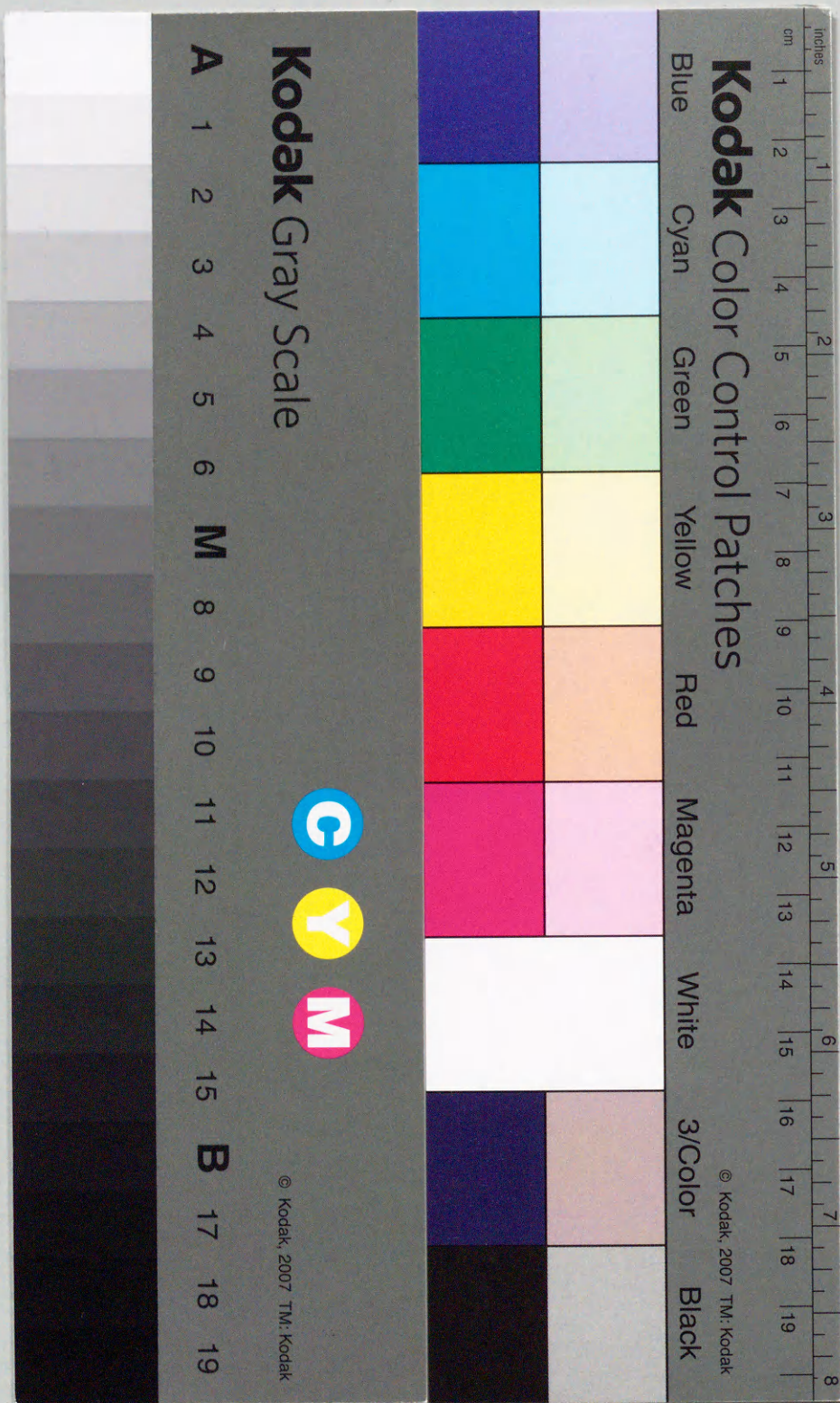
博士論文

①

原発性肺癌切除例における臨床的および病理
学的諸因子が予後に及ぼす影響に関する研究

東北大学抗酸菌病研究所外科学部門

佐川元保



序 論

肺癌は本邦においても増加しつづけており¹⁾、近い将来、胃癌を上回ることは確実と考えられている。また、喀痰細胞診を併用した肺癌集団検診も開始されており²⁾、早期扁平上皮癌をはじめとする、切除可能な肺癌が多数発見されるようになった³⁻⁶⁾。一方、肺癌に対する保存的治療は、化学療法、放射線療法、レーザー治療等のいずれも、根治を期待することは難しい。現在のところ、外科的切除が最も確実な根治を期待し得る治療法であるが、その治療成績は未だ良好とはいえない。肺癌切除例の予後が、いかなる要因により規定されているのかを検討することは、肺癌症例の手術適応の決定、生存期間の推定等の面から極めて重要である。

一方、病期分類をよりの確なものとして、肺癌TNM分類が1987年に大幅に改変された^{7,8)}。しかしながら、新分類による種々の因子と予後との関連に関

して詳細に検討した報告はほとんどない。今回、新分類に基づき過去の肺癌切除例を全例分類し直し、新TNM分類に基づいた病理学的な諸因子および切除法や補助療法などの臨床的な諸因子と、予後との関連について分析を加えた。

対象と方法

1952年から1985年までに東北大学抗酸菌病研究所外科にて原発性肺癌により肺切除をうけた1289例を対象とした。組織分類、病期分類、癌の進展程度、手術根治度は、いずれも肺癌取扱い規約第3版(1987)⁷⁾に準じた。TNM分類の改変された部分に関係した症例は、病歴、X線写真、切除標本等を再調査し、分類をし直した。生存率は生命表法により、50例以上の時はCutler-Ederer法⁹⁾、50例未満の時はKaplan-Meier法¹⁰⁾を用いて算出した。生存率の差の検定にはログランク検定¹¹⁾を用い、有意水準

は5%に設定した。生存率の算出は手術死（手術後30日以内の死亡）を除き、再発や転移のない他病死および消息不明例は、その時点までの中途生存と見なした。

結 果

1289例中、手術死亡は43例（3.3%）であった。5年以内の消息不明例は3例（0.2%）であった。以下の検討は、手術死に関する項目を除いて、耐術例1246例に関して行った。

1. 性、年代別、年令別生存率

全1246例の累積5年生存率（以下、5生率）は43%であった。男性は926例（74%）で、その5生率は43%、女性は320例（26%）で、その5生率は45%であった（Fig.1）。

手術年代別には、1970年以前は247例（20%）、その5生率は29%、

1971～1975年は173例（14%）、その5生率は41%、1976～1980年は290例（23%）、その5生率は40%、1981年～1985年は536例（43%）、その5生率は54%であった（Fig.2）。

39才以下は46例（4%）、その5生率は44%、40才代は136例（11%）、その5生率は39%、50才代は372例（30%）、その5生率は39%、60才代は492例（39%）、その5生率は46%、70才以上は200例（16%）、その5生率は48%であった。また、75才以上は55例（4%）、その5生率は45%、80才以上は8例（1%）、その5生率は30%であった（Fig.3）。

2. 術後T因子別、大きさ別生存率

T1, Tisはあわせて346例（28%）であり、その5生率は68%であった。T2は574例（46%）で、その5生率は44

%であった。T3は234例(19%)であり、その5生率は17%であった。T4は92例(7%)で、その5生率は7%であった。T1+TisとT2、T2とT3の間に有意差があった(Fig.4)。

予後不良であるT4例のうち、胸膜播種例は37例で最長55ヶ月死亡、悪性細胞の検出された胸水を有する例(悪性胸水例)は27例で最長40ヶ月生存と、共に5年生存者が存在しなかった。また、T1~T3の悪性細胞の検出されなかった胸水を有した症例は74例で、その5生率は31%であった。

T4例のうち、胸膜播種例と悪性胸水例を除いた42例の5生率は16%であったが、2年以内に31例が癌死した。T4の縦隔臓器浸潤例で2年以上生存しているものの浸潤臓器は、左房6例、気管分岐部2例、脊椎1例であった。また、その組織型は、扁平上皮癌7例、腺癌1例、腺様嚢胞癌1例であった。

切除腫瘍最大径でみると、10mm以下は

27例、5生率96%、11~15mmは41例、5生率71%、16~20mmは96例、5生率68%、21~25mmは117例、5生率56%、26~30mmは148例、5生率56%、31~35mmは121例、5生率41%、36~40mmは162例、5生率38%、41~45mmは68例、5生率41%、46~50mmは128例、5生率37%、51~75mmは234例、5生率26%、76~100mmは84例、5生率28%、101mm以上は20例、5生率7%であった(Table 1)。

3. 術後N因子別生存率

N0は440例(35%)、その5生率は73%、N1は295例(24%)、その5生率は51%、N2は365例(29%)、その5生率は11%、N3は9例(1%)、最長20ヶ月死亡、NXは137例(11%)、5生率20%であった。N0とN1、N1

と N 2 の間に有意差があった (Fig. 5)。

肺内リンパ節への転移の有無が予後に及ぼす影響を検討する目的で、扁平上皮癌と腺癌のそれぞれ術後病期 I 期および II 期のものに関して、すべてのリンパ節が転移陰性だったもの (以下 N 0 群とする)、# 1 3 のみ陽性だったもの (以下 N 1 肺内群とする)、# 1 0 ~ 1 2 が陽性で縦隔リンパ節転移陰性だったもの (以下 N 1 肺門群とする) にわけて検討した。

扁平上皮癌の N 0 群は 1 5 8 例で 5 生率は 7 5 %、N 1 肺内群は 3 5 例で 5 生率 7 9 %、N 1 肺門群は 8 9 例で 5 生率 6 0 % であった。腺癌の N 0 群は 1 8 6 例で 5 生率 8 2 %、N 1 肺内群は 1 9 例で 5 生率 4 9 %、N 1 肺門群は 5 3 例で 5 生率 5 4 % であった。扁平上皮癌では N 1 肺内群は N 0 群とは有意差がなく、N 1 肺門群と有意差があったが、腺癌では N 1 肺内群は N 1 肺門群と有意差がなく、N 0 群と有意差があった (Fig. 6)。

次に、縦隔リンパ節の各部位に転移陽性であることが予後に対してどのような影響を与えるのかを検討するために、T 1 ~ 2、N 2、M 0、相対的治癒切除例 1 5 2 例に関して転移陽性リンパ節の部位別生存率を算出した。

1 陽性例は 1 5 例で最長は 4 0 ヶ月死亡、# 2 または # 3 p 陽性は 3 3 例で最長は 5 6 ヶ月死亡、# 3 陽性例は 4 0 例で 5 生率は 1 2 %、# 3 a 陽性例は 1 6 例で最長 4 1 ヶ月死亡、# 4 陽性例は 7 7 例で 5 生率 9 %、# 5 または # 6 陽性例は 4 3 例で 5 生率 2 0 %、# 7 陽性例は 7 5 例で 5 生率 1 9 %、# 8 または # 9 陽性例は 2 4 例で 5 生率 9 % であった (Table 2)。

生存率の比較的良好であった # 5 または # 6 陽性例のうち、他の縦隔リンパ節の部位に転移の認められなかったものは 1 7 例で、その 5 生率は 3 6 % であった。同様に、# 7 陽性例のうち、他の縦隔リンパ節の部位に転移の認められなかったものは 3 5 例で、その 5

生率は32%であった。また、T1~2、N1、M0、絶対的治癒切除または相対的治癒切除例のうち、#10陽性例41例の5生率は53%であった(Fig.7)。

4. 術後M因子別生存率

M0は1183例(95%)、その5生率は45%、M1は63例(5%)、その5生率は9%であった。M1の36ヶ月以上生存例は6例あったが、すべて肺内転移のためにIV期とされた症例であった(Fig.8)。

5. p因子別生存率

p0は523例(43%)、その5生率は59%、p1は305例(24%)、その5生率は49%、p2は155例(12%)、その5生率は22%、p3は263例(21%)、その5生率は15%であり、p0とp1、p1とp2、p2とp3の間に有意差があった。葉間胸膜のみを越えたためにp3と

判定されたものが45例あり、その5生率は37%と、そうでないものの5生率11%より有意に良好であった(Fig.9)。

6. 術後病期別生存率

0期は4例(0.3%)、その5生率は100%、I期は406例(33%)、その5生率は77%、II期は237例(19%)、その5生率は56%、III A期は446例(36%)、その5生率は17%、III B期は90例(7%)、その5生率は7%、IV期は63例(5%)、その5生率は9%であった。I期とII期、II期とIII A期、III A期とIV期とは有意差があったが、III A期とIII B期、III B期とIV期には有意差がなかった(Fig.10)。

7. 組織型別生存率

扁平上皮癌は576例(46%)、その5生率は46%、腺癌は497例(40%)、その5生率は47%、大細胞癌は53例(4

%)、その5生率は11%、小細胞癌は66例(5%)、その5生率は21%、その他の癌および多発癌は54例(4%)、その5生率は34%であった。扁平上皮癌と大細胞癌、扁平上皮癌と小細胞癌、腺癌と大細胞癌、腺癌と小細胞癌の間に有意差があった(Fig.11)。

術後病期ごとに組織型別5年生存率を算出した。I期は扁平上皮癌(164例)74%、腺癌(193例)84%、大細胞癌(10例)51%、小細胞癌(18例)61%であった。腺癌と扁平上皮癌、腺癌と大細胞癌、腺癌と小細胞癌の間に有意差があった。II期は扁平上皮癌(137例)63%、腺癌(77例)52%、大細胞癌(7例)0%(最長58ヶ月死亡)、小細胞癌(9例)25%であった。扁平上皮癌と大細胞癌、腺癌と大細胞癌の間に有意差があった。III A期は扁平上皮癌(212例)22%、腺癌(165例)15%、大細胞癌(27例)5%、小細胞癌(25例)5%であった。扁平上皮癌と大細胞癌、扁平

上皮癌と小細胞癌、腺癌と大細胞癌、腺癌と小細胞癌の間に有意差があった。III B期は扁平上皮癌(41例)13%、腺癌(31例)最長34ヶ月生存中、大細胞癌(6例)最長51ヶ月死亡、小細胞癌(7例)最長31ヶ月生存中で、腺癌、大細胞癌、小細胞癌に5年生存例はなかった。IV期は扁平上皮癌(18例)の5生率は30%、腺癌(31例)は5%とIII B期よりもむしろ良好であった。大細胞癌(3例)は最長5ヶ月死亡、小細胞癌(7例)は最長9ヶ月死亡であった。III B期およびIV期は組織型間の生存率に有意差がなかった(Table 3)。

8. 根治度別生存率

絶対的治癒切除例(絶治例)は537例(44%)、その5生率は73%、相対的治癒切除例(相治例)は352例(28%)、その5生率は26%、相対的非治癒切除例(相非例)は141例(11%)、その5生率は

23%、絶対的非治癒切除例（絶非例）は216例（17%）、その5生率は6%であり、絶治例と相治例、絶治例と相非例、相治例と絶非例、相非例と絶非例との間に有意差があった（Fig.12）。

絶非例を除き、病期別に縦隔リンパ節郭清の意義を検討すると、I期では、郭清群380例の5生率77%に対して、非郭清群22例の5生率も77%で、有意差はなかった。II期では、郭清群212例の5生率58%に対して、非郭清群20例の5生率は33%で有意差を認めた。III A期では、郭清群299例の5生率24%に対して、非郭清群76例の5生率は3%で有意差を認めた。III B期およびIV期は、絶非例が多数を占めるため、検討しなかった（Fig.13）。

9. 術後化学療法の有無別生存率

術後化学療法が予後に及ぼす影響について病期別および組織型別に検討した。対象は肉

眼的な癌の遺残はないと考えられる絶対的治癒切除、相対的治癒切除、相対的非治癒切除（c）のいずれかを施行し得たI期、II期、III A期の腺癌および扁平上皮癌とした。

術後化学療法は、原則として術後3ないし5週目から開始し、そのプロトコールは、1977年までは（MMC 4mg + CPA 100mg）×10回（以下ME群とする）、1983年3月までは、腺癌にはCQ 3mg × 8回 + FT 800mgの連日経口投与、扁平上皮癌にはBLM 10mg × 8回 + CQ 3mg × 4回 + FT 800mgの連日経口投与（以下CQ群とする）、1983年4月以後はCDDP 40mg × 3回 + （MMC 4mg + CPA 100mg）×12回（以下CME群とする）、投与することを1クールとした。

腺癌の例数は、I期の化療群153例、非化療群31例、II期の化療群44例、非化療群26例、III A期の化療群89例、非化療群24例であった。背景因子の比較では、いず

れの病期でも化療群の方が手術年代が新しい傾向があった。また、Ⅱ期で非化療群が化療群に比べて、やや高齢であった。他には、Ⅰ期の化療群でT1がやや多く、ⅢA期の化療群でN2がやや多い傾向を有するが有意ではなかった。

Ⅰ期では、化療群の5生率は81%であるのに対して、非化療群は85%であり有意差を認めなかった。Ⅱ期では、化療群の5生率は61%であるのに対して、非化療群は40%であり、有意差を認めた。ⅢA期では、化療群の5生率は19%であるのに対して、非化療群は15%であり、有意差を認めなかった(Fig.14-16)。

化療群に関して、各病期ごとに、プロトコール別に生存率を算出した。Ⅰ期では、ME群の5生率は86%、CQ群の5生率は81%、CME群の5生率は87%と、CQ群に比べ、ME群とCME群の予後がやや良好な傾向を示した。Ⅱ期では、ME群の5生率は

45%、CQ群の5生率は64%、CME群の5生率は83%と、CME群に良好な傾向を認めた。ⅢA期では、ME群の3生率、5生率はそれぞれ26%、5%、CQ群は42%、26%、CME群は3生率45%と、ME群に比べて、CQ群とCME群に良好な傾向を認めた(Fig.17-19)。

扁平上皮癌の例数は、Ⅰ期の化療群118例、非化療群35例、Ⅱ期の化療群82例、非化療群39例、ⅢA期の化療群90例、非化療群44例であった。背景因子の比較では、いずれの病期でも化療群の方が手術年代が新しい傾向があった。また、Ⅰ期では化療群が非化療群よりも全摘を要した症例が有意に少なく、また絶対的治癒切除例も多かった。

Ⅰ期では、化療群の5生率は81%であるのに対して、非化療群は58%であり有意差を認めた。Ⅱ期では、化療群の5生率は62%であるのに対して、非化療群は71%であり、有意差を認めなかった。ⅢA期では、化

療群の5生率は38%であるのに対して、非化療群は15%であり、有意差を認めた(Fig.20-22)。

化療群の各病期ごとに、プロトコール別生存率を比較すると、I期では、ME群の5生率は85%、CQ群の5生率は79%、CME群の4生率は87%と、CQ群に比べ、ME群とCME群の予後がやや良好な傾向を示した。II期では、ME群の5生率は83%、CQ群の5生率は59%、CME群の4生率は62%と、ME群に良好な傾向を認めた。III A期では、ME群の5生率は25%、CQ群の5生率は42%、CME群の5生率は48%と、ME群に比べて、CQ群とCME群に良好な傾向を認めた(Fig.23-25)。

9. 手術術式別生存率

手術術式別に生存率を検討した。全摘術を行った326例の5生率は25%であった。以下、一葉切除762例の5生率は50%、

二葉切除146例の5生率は50%、区域ないし部分切除11例の5生率は71%であった(Fig.26)。

III B期、IV期、および絶対的非治癒切除例を除き、各病期ごとに手術術式別の予後を比較した。I期では、全摘術の5生率は71%、一葉切除の5生率は75%、二葉切除の5生率は88%、区域ないし部分切除の5生率は100%であった。II期では、全摘術の5生率は41%、一葉切除の5生率は60%、二葉切除の5生率は71%、区域ないし部分切除例は存在しなかった。III A期では、全摘術の5生率は17%、一葉切除の5生率は17%、二葉切除の5生率は27%、区域ないし部分切除例は全例死亡した(Table 4)。

10. 手術死

肺癌は高齢者に多く、また、高喫煙者に多いため、必然的に肺機能の不良な症例も多い。その上、肺を切除しなければならないため、

手術後早期の肺合併症はしばしば致命的となる。

当科で施行した肺癌手術における術後30日以内の死亡、すなわち手術死は、1985年までの1289例中43例(3.3%)であった。これを手術年齢別にみると、69才以下で2.8%、70～74才で5.3%、75才以上で8.2%と手術年齢と共に手術死は増加の傾向があった。

我々の成績を年代別および手術年齢別にみると、1969年までは、69才以下で6.1%、70～74才で25%、全体で7.3%であったが、1970年代では、69才以下で2.2%、70～74才で2.3%、75才以上で20%、全体で2.8%となり、1980年代では、69才以下で1.7%、70～74才で2.2%、75才以上で6.0%、全体で2.1%となった。年代と共に全年齢層において、手術死の低下が認められた(Table 5)。

考 察

原発性肺癌に対する肺切除術は、根治性の面で最も望ましい治療法と考えられているが、切除例の予後は必ずしも良好とは言えない。今回、肺癌切除例の新TNM分類に基づく病理学的な諸因子および臨床的な諸因子と転帰との関係进行分析することにより、各因子が予後に及ぼす影響に関して検討した。

手術年代別の検討では、年代が進むにつれて、切除数の急激な増加と共に生存率は上昇傾向を示していることが判明した。その理由を知るために術後病期0期+I期+II期の割合をそれぞれの年代別に算出すると、

1970年以前は46%、以下5年ごとに54%、48%、62%となり、1981年以降は病期の進んでいないものの割合が増加していた。このことが生存率を引き上げる最も大きな要因となったと考えられたが、

1982年より宮城県にて始められた肺癌集

団検診の普及^{2,3)}は、病期の進んでいない肺癌が増加したことに影響したと考えられた。また、各病期別にそれぞれの年代ごとの5生率を算出すると、I期では1970年以前が66%、以下5年ごとに75%、76%、81%、同様にII期では51%、70%、60%、50%、III A期では11%、8%、16%、30%、III B期では4生率が17%、13%、5%、15%、IV期では2生率が0%、18%、11%、30%と、II期、III B期では年代ごとの変化は判然としないが、I期、III A期、IV期では年代が進むにつれて予後は改善する傾向にあった。これは、手術根治性の上昇や術後化療の進歩等が影響していると考えられ、このことも年代が進むにつれて生存率を引き上げた要因の一つと考えられた。

最近、人口の高齢化と術後管理技術の進歩に伴う手術適応の拡大により手術患者の高齢化が顕著である¹²⁾。当科でも、70才以上

の肺癌手術例は肺癌手術例全体の20%を超えるまでに増加しているが、今回の検討により70才あるいは75才以上であっても生存率には全く影響がなく、症例を選べば長期生存が望めることが明らかとなった。しかし、75才以上では手術死する割合がそれ以下の年代よりも2倍以上多く、手術適応に関して厳密であることが求められると同時に、術後管理に関してはより慎重な対応が必要と考えられた。

T1、T2例に関しての手術療法の意義は広く認められている。T3例に関しても、当施設でのT3N0例およびT3N1例の5生率は、それぞれ39%、31%と必ずしも不良ではなく、T3例の多くには手術療法の効果を期待できると考えられた。しかし、T4例は手術のみによって完治させ得る例は少ないと言わざるを得ない。

T4例のうち悪性胸水例および胸膜播種例はともに5年生存者が存在しなかったが、そ

れぞれ最長40ヶ月生存、最長55ヶ月死亡と、数年の生存が得られたものもある。また、最近では胸膜肺全摘術も行われ、温熱療法も一部施設で試みられており、これらの成績が期待されている。しかしながら、術前から多量の悪性胸水が貯留していたり、胸膜播種が断層撮影やCTで明らかなほど大きい場合は、手術の予後は不良であることを鑑み、手術適応からは除外すべきであろう。なお、肺癌のたとえ無気肺や胸膜の炎症のために、悪性細胞の検出されない胸水が貯留することがあり、しばしば悪性胸水例と誤られやすいが、当科におけるそのような例の5生率は31%とT4例に比較して良好であり、悪性細胞が検出されないときは切除術の適応とすべきと考えられた。

T4例のうち、縦隔臓器浸潤例の中では、左房浸潤例が比較的予後良好で5年生存率も21%とT4全体の7%より良好であった。諸家の報告¹³⁻¹⁵⁾では、左房浸潤例の予後は

良好とは言えず、特に高度浸潤例や人工心肺使用例の予後は不良とするものが多い。当科での症例中には左房合併切除のために人工心肺を必要とした例はなかったが、左房に浸潤していても軽度であれば、切除線をより中枢に移動することによって比較的容易に根治性を得られると考えられる。同様な事は気管分岐部への浸潤例に対しても言える。事実、今回の検討中の気管分岐部浸潤例も分岐部再建術¹⁶⁾を用いて完全に腫瘍を切除することにより、2年以上生存中が2例と、今後の予後に期待が持てる。この点で、左房への軽度浸潤例および気管分岐部浸潤例は、同じT4でも、臓側および壁側胸膜をこえて浸潤することが多い大動脈や食道への浸潤例とは様相を異にすると考えられた。また、縦隔臓器合併切除例には扁平上皮癌例が多く、腺癌、大細胞癌、小細胞癌は少ないが、これは局所進展が根治性に関して問題になりやすい扁平上皮癌と、リンパ節転移および遠隔転移が問題になるで

あろう他の3つの組織型の差異と考えられた。T4例でN因子との関係を検討すると、T4N2例は43例中5年生存者が存在せず、手術適応外とすべきと考えられた。

肺内リンパ節に転移陽性であることが予後に与えている影響に関する検討は、これまでほとんど報告されていない。今回の検討では、扁平上皮癌ではN1肺内群はN0群とは予後に有意差がなく、N1肺門群と有意差があったが、腺癌ではN1肺内群はN1肺門群と有意差がなく、N0群と有意差があった。肺内リンパ節のみへの癌の転移は、扁平上皮癌では病変は局所に留まっていることを示唆しているが、腺癌ではすでにある程度広汎に進展しているか、または生物学的悪性度が高いことが示唆された。

縦隔リンパ節の転移陽性部位の違いが、予後に与える影響に関する報告は少ない。今回の検討では、#5、#6、#7転移陽性例は比較的予後良好であり、特に、縦隔転移が1

ヶ所にとどまる例では5生率は35%程度とN2例全体と比較して良好であった。N1との差異をみるために背景因子を揃えて#10と比較した結果では、#10のほうが予後良好であった。#5はPattersonら¹⁷⁾も予後が比較的良好であることを報告している。また、#7はNarukeら¹⁸⁾は転移陽性例の予後が不良であることを報告しているが、今回の検討では山口¹⁹⁾の報告と同様に予後不良とはいえなかった。また、Martiniら²⁰⁾は下部縦隔リンパ節転移陽性例、飯岡ら²¹⁾は#8、#9転移陽性例がそれぞれ予後不良と報告しているが、今回の検討では明らかでなかった。一方、今回の検討では、#1、#2、#3a、#3p転移陽性例は予後不良であった。山口¹⁹⁾は#1転移の有無は予後に影響ないと報告しているが、今回の症例に関して、縦隔リンパ節転移の各リンパ節部位の転移陽性例ごとに、他の部位も含めた縦隔の転移陽性リンパ節の平均部位数を算出すると、#1は4.1、

＃3 a は3. 8 と、他が2. 2 ～3. 3 であつたのに比して著しく多く、＃1、＃3 a 転移陽性例は広汎な縦隔リンパ節転移を伴っていると考えられた。

上述したごとく、転移陽性の縦隔リンパ節の部位によって予後には大きな開きが出る。しかしながら、十分な症例数がないためか、各施設間の成績は必ずしも一致しない。しかし、N 2 症例に関して化学療法を手術の前に行う治療法(neo-adjuvant therapy)²²⁾が積極的に試みられはじめている現状においては、ある部位へのリンパ節転移がどの程度の予後を期待し得るのかを正確に知る必要がさらに高まると考えられ、この方面での研究はより充実されるべきであろう。

N 3 例に関しては、今回の検討では全例早期に死亡しており、現在のところ手術適応からは除外すべきと考えられる。しかし、微少な対側縦隔リンパ節転移例は切除により長期生存し得ると言う報告²³⁾もあり、癌の存在す

る側の反対側の縦隔リンパ節までをも含めた郭清も試みられている^{23, 24)}。今後とも十分な検討がなされるべき分野であろう。

M 1 例のうち肺内転移例に長期生存者が認められ、そのためM 1 例の生存率を引き上げていると考えられた。現在、多発癌の診断は、転移であることを否定できる場合に行っていることが多いために、転移であることを否定できない多発癌は肺内転移とされてしまうことを回避できないが、そのような進行していない癌がM 1 例に含まれていると考えられる。また、同一葉の肺内転移例には切除によって根治可能なものもあることも考えられる。現在、肺内転移は他臓器への転移と同様にM 1 として扱われているが、肺内転移の診断基準の再検討も含めて、今後の検討課題を有していると考えられた。

T N M の各因子の予後への関与の大きさを知るために、T N M の各因子の組合せと予後との関係を検討した。M 1 例はM 0 例に比較

して極めて予後不良なので、M O 例に関して T N の各因子ごとに 5 生率を算出し、Table 6 に示した。T 因子、N 因子ともに、他の因子と独立に予後に影響する傾向があると考えられたが、N 3、T 4、N 2、T 3 の順で 5 生率が低く、T 因子の増大に比べて N 因子の増大の方が予後に対する悪影響が大きいと考えられた。

p 因子は予後とよく相関していたが、明石ら²⁵⁾の報告と同様に、葉間 p 3 のみは予後良好であり、葉間 p 3 は他の臓器への浸潤とは異なる特殊な場合と考えられた。

組織型別の検討では、小細胞癌と並んで大細胞癌の予後も不良であった。大細胞癌は除外診断的な意味合いも有しており、各施設間の組織型別割合は必ずしも一致せず、予後にも若干のばらつきがある。しかしながら、本邦の代表的 8 施設の集計²⁶⁾によれば、大細胞癌に関しては今回の検討と同様な傾向を示した。さらに、今回の検討では病期を揃えて比

較してみたが、大細胞癌、小細胞癌の予後は腺癌、扁平上皮癌と比較して不良であった。また、年代別に各組織型の割合を算出すると、1970 年以前に若干小細胞癌、大細胞癌が多いが、1971 年から 1985 年までは、扁平上皮癌、腺癌がそれぞれ 40～50%、小細胞癌、大細胞癌がそれぞれ 3～5%とあまり変化がなく、1981 年以後の切除例の 5 生率の上昇には組織型は関与していないと考えられた。

縦隔郭清の予後に対する影響に関しては、検討対象とした症例群の背景因子が異なっており、症例数も異なっているので単純な比較は困難だが、I 期に関しては縦隔郭清は予後に影響しないと考えられた。一方、II 期および III A 期に対しては予後の改善に寄与する可能性が示唆された。しかし、術中に肉眼的にリンパ節転移の有無を判定することは困難であるため病期の決定も難しく、I 期と思われても結果的には郭清が必要と考えられた。

切除可能な肺癌であっても、I期であれば予後は比較的良好だが、III期、IV期に関しては予後は不良であり、手術療法に追加する各種の術後療法の効果に期待が持たれている。今回の術後化学療法の意義に関する検討では、腺癌においてはII期で化学療法群は有意に予後良好であり、扁平上皮癌では、I期とIII A期で化学療法群の方が非化療群よりも有意に予後良好であった。しかし、扁平上皮癌I期では、化療群が非化療群よりも全摘を要した症例が有意に少なく、また絶対的治癒切除例も多かったという背景因子のかたよりがあり、化学療法の効果とは断定できなかった。上述した結果より、扁平上皮癌III A期、および腺癌II期において術後化学療法が有効である可能性が示唆された。これは、I期では手術の効果が大きくて差がないが、扁平上皮癌III A期および腺癌II期の場合は、微小な癌病巣が残存した症例のうち一部の症例において術後化療が再発を抑え得たという可能性も考え得

る。しかしながら、この検討は historical control を用いたもので、Performance Status、手術年代、などの背景因子にかたよりがあり、有効かどうかに関して決定的なデータにはなり得ない。肺癌手術後の adjuvant chemotherapy の有効性の有無に関する議論は、Lung Cancer Study Group²⁷⁾によって腺癌および大細胞癌のII期、III期に行われた randomized trial で、生存期間を有意に延長させたという結果が報告される一方では、生存期間を延長しない、との報告²⁸⁾もあり、いまだ確立しているとは言えない。今回の検討のうちプロトコール別の比較では、一部を除いてCME群の予後が比較的良好であった。CME群は、ME群やCQ群に比べて、心疾患や腎疾患に罹患している例が除かれていると考えられたので、比較性を保つため、ME群、CQ群から、心疾患または腎疾患を有する症例を除外した上で、生存率を算出し直したが、大きな変化を認めなかった。

術後化療が真に患者の予後に益をもたらすかどうかに関しては、今後、CME群の核となったCDDPを中心に据えたプロトコールで、randomized trialを用いて検討していくべきと考えられた。

各病期ごとに手術術式別に予後を比較すると、ⅢA期においては区域ないし部分切除は予後不良であり、手術適応とすべきとはいえなかった。しかしながら、Ⅰ期に関しては症例数は少ないながら区域ないし部分切除でも予後は良好であり、心肺機能上肺葉切除が不可能な場合には検討すべき方法と考えられた。また、肺の多発癌の治療においては生存率の向上を目指して再切除が積極的に行われているが、病期の慎重な把握と残存肺機能の綿密な評価のもとで、このような縮小手術を導入することは、再切除術の適応を広げる上で検討すべき課題と考えられた。

Ginsberg ら²⁹⁾は2220切除例の検討で手術死は3.7%と報告している。年齢別に

は69才以下で2.7%、70才以上で7.1%と、我々と同様の傾向であった。今回の検討からは、各年齢層とも、年代が最近になるにつれて手術死の割合は減少してきていることが明らかとなり、最近の成績は以前に比較して、極めて良好になってきたことが判明した。手術死が減少してきた理由としては、手術適応の厳密な評価、モニタリングを含めた術後管理技術の向上、およびそれに伴う術後合併症の迅速な診断治療などが考えられた。

結 語

原発性肺癌切除例の臨床的および病理学的な諸因子と転帰との関係を分析することにより、予後に関連する因子を検討し、以下の結論を得た。

①手術年代がすすむにつれて予後は改善した。この理由としては、年代とともに病期の進んでいないものの割合が増加したことの他に、

手術根治性の上昇や術後化療の進歩等の関与も考えられた。

②術後の生存率は年齢による影響を受けなかった。しかし、手術死は75歳以上に多く、高齢者においては、手術適応および術式の決定には慎重であるべきと考えられた。

③T4例のうち胸膜播種例と悪性胸水例、およびT4N2例は極めて予後不良であった。軽度左房浸潤例は比較的予後良好であり、積極的な合併切除の適応と考えられた。

④肺内リンパ節のみへの癌の転移は、扁平上皮癌では病変は局所に留まっていることを示唆しているが、腺癌ではすでにある程度広汎に進展しているか、または生物学的悪性度が高いことが示唆された。

⑤N2例はリンパ節転移陽性の部位によって、予後が大きく異なっていた。#5、#6、#7転移陽性例は比較的予後良好であったが、#1、#3a転移陽性例は広汎な縦隔リンパ節転移を伴い、予後も不良であった。

⑥N3例は極めて予後不良で、20ヶ月以内に全例死亡した。

⑦M1例のうち肺内転移とされているものに長期生存者が存在した。肺内転移と思われる例の手術適応の有無には、検討の余地があると考えられた。

⑧組織型別では、扁平上皮癌、腺癌と比較して、小細胞癌、大細胞癌は予後不良であり、この傾向は病期を揃えても変わらなかった。

⑨縦隔郭清は、I期に関しては予後に影響を与えなかったが、II期およびIII A期に対しては、予後の改善に寄与する可能性が示唆された。

⑩扁平上皮癌III A期、および腺癌II期において術後化学療法が有効である可能性が示唆された。

⑪区域ないし部分切除は、I期に関しては予後は良好であり、心肺機能上肺葉切除が不可能な場合には検討すべき方法と考えられた。しかしながら、III A期においては予後不良で

あり、手術適応外と考えられた。

⑫ 各年齢層とも、年代が最近になるにつれて
手術死の割合は減少してきた。

文 献

- 1)厚生統計協会編：昭和63年国民衛生の動向。厚生統計協会、東京、1988.
- 2)仲田 祐：緒言、肺癌集検マニュアル。1-3、金原出版、東京、1987.
- 3)佐藤博俊、斉藤泰紀、橋本邦久：早期肺癌カラーアトラス。金原出版、東京、1985.
- 4)Martini N and Melamed MR: Occult carcinomas of the lung, Ann.Thorac.Surg., 30:215-223, 1980.
- 5)Woolner LB, Fontana RS, Cortese DA, Sanderson DR, Bernatz PE, Payne WS, Pairolero PC, Piehler JM, and Taylor WF: Roentgenographically occult lung cancer: Pathologic findings and frequency of multicentricity during a 10-year period. Mayo Clin.Proc., 59:453-466, 1984
- 6)Melamed MR, Flehinger B, Miller D, Osborne R, Zaman M, McGinnis C, and Martini N: Preliminary report of the lung cancer detection program in New York, Cancer, 39:369-382, 1977.
- 7)日本肺癌学会：肺癌取扱い規約第3版。金原出版、東京、1987.
- 8)Mountain CF: A new international staging system for lung cancer. Chest 89:225S-232S, 1986.
- 9)Cutler SJ and Ederer F: Maximam utilization of the life table method in analyzing survival. J.Chron.Dis., 8:699-712, 1958.
- 10)Kaplan EL and Meier P: Nonparametric estimation for incomplete observations. J.Am.Stat.Assoc., 53:457-481, 1958.
- 11)Peto R, Pike MC, Armitage P, Breslow NE, Cox DR, Howard SV, Mantel N, McPherson K, Peto J, and Smith PG: Design and

analysis of randomized clinical trials requiring prolonged observation of each patient. II: Analysis and examples.

Brit.Journ.Cancer, 35:1-39, 1977.

12) 齊藤泰紀、佐川元保、藤村重文：高齢者肺癌の手術適応と治療成績。臨床外科、45:63-67, 1990.

13) 中川晴夫、赤荻栄一、三井清文、蘇原泰則、遠藤勝幸、堀 原一、鬼塚正孝、村山史雄、船越尚哉、鈴木有二：左房合併切除を行った進行肺癌22例の検討。日胸外会誌、36:330-336, 1988.

14) 児玉 憲、土井 修、龍田眞行、黒川英司：肺癌における拡大手術、合併切除臓器別にみた手術の意義。日呼外会誌、2:270-279, 1988.

15) 木村 誠、谷 一浩、東憲太郎、並河尚二、矢田 公、湯浅 浩、草川 實：肺癌における拡大手術とその意義。日呼外会誌、3:267-277, 1989.

16) 藤村重文、近藤 丘、今井 督、齊藤泰紀、小池加保児、半田政志、小林俊介、仲田 祐：肺癌に対する気管支形成術と気管分岐部再建の検討。胸部外科、41:5-11, 1988.

17) Patterson GA, Piazza D, Pearson FG, Todd TRJ, Ginsberg RJ, Goldberg M, Waters P, Jones D, Ilves R, and Cooper JD: Significance of metastatic disease in subaortic lymph nodes. Ann.Thorac.Surg., 43:155-159, 1987.

18) Naruke T, Suemasu K, and Ishikawa S: Lymph node mapping and curability at various levels of metastasis in resected lung cancer. J.Thorac.Cardiovasc.Surg., 76:832-839, 1978.

19) 山口 明：肺癌患者におけるリンパ節（肺内、肺門、縦隔、斜角筋前）の臨床病理学的検討、特に転移、郭清、免疫反応の予後への影響について。日胸外会誌、36:2529-2542, 1988.

20) Martini N, Flehinger BJ, Zaman MB, and Beattie EJ:

Results of resection in non-oat cell carcinoma of the lung with mediastinal lymph node metastases. Ann.Surg., 198:386-397, 1983.

21) 国立療養所肺癌研究会：p N 2 非小細胞肺癌の手術成績、縦隔リンパ節部位別転移頻度と予後。肺癌、27:1-10, 1987

22) Ihde DC: Neoadjuvant chemotherapy for non-small cell lung cancer: Current North American experience. Semin.Oncol., 15 (6) Suppl 7:3-7, 1988.

23) 羽田圓城、早川和志、宮本秀昭、林田良三、武 彰、福島 鼎、長谷川嗣夫：左肺癌手術症例の対側縦隔リンパ節転移頻度と予後。日胸、48:275-281, 1989.

24) 広野達彦、小池輝明、山口 明、滝沢恒世、大和 靖、相馬孝博、吉谷克雄、江口昭治：胸骨正中切開による両側縦隔リンパ節郭清とその意義。カレントセラピー、4:62-65, 1986.

25) 明石章則、一宮昭彦、水田隆俊、李 龍彦、多田弘人、井内敬二、橋本聡一、森 隆、沢村献児、山本 暁：葉間p 3に部分切除を加えた症例の手術予後の検討。肺癌、27:335-339, 1987.

26) 大田満夫、原 信之、仲田 祐、山口 豊、早田義博、於保健吉、宮沢直人、伊藤元彦、沢村献児、土井 修：原発性肺癌の遠隔成績。肺癌、25:77-83, 1985.

27) Lung Cancer Study Group: Surgical adjuvant therapy for stage II and stage III adenocarcinoma and large-cell undifferentiated carcinoma. J.Clin.Oncol., 4:710-715, 1986.

28) 原 信之、一瀬幸人、本広 昭、久田友治、大田満夫：非小細胞性肺癌切除例に対する術後化学療法の有効性についての検討。呼吸器外科、3:309-315, 1989.

29) Ginsberg RJ, Hill LD, Eagan RT, Thomas P, Mountain CF, Deslauriers J, Fry WA, Butz RO, Goldberg M, Waters PF, Jones

DP, Pairolero P, Rubinstein L, and Pearson FG: Modern thirty-day operative mortality for surgical resections in lung cancer. J.Thorac.Cardiovasc.Surg., 86:654-658, 1983.

切除腫瘍径	症例数	5 年生存率
0 ~ 10mm	27	96 %
11 ~ 15mm	41	71 %
16 ~ 20mm	96	68 %
21 ~ 25mm	117	56 %
26 ~ 30mm	148	56 %
31 ~ 35mm	121	41 %
36 ~ 40mm	162	38 %
41 ~ 45mm	68	41 %
46 ~ 50mm	128	37 %
51 ~ 75mm	234	26 %
76 ~ 100mm	84	28 %
101 mm ~	20	7 %

Table 1 切除腫瘍径別生存率

組織型	I 期	II 期	III A 期
扁平上皮癌	74%*	63%*	22%* ⁺
腺 癌	84%* ⁺ ×	52% ⁺	15% ×○
大細胞癌	51% ⁺	0%* ⁺	5%* ×
小細胞癌	61% ×	25%	5% ⁺ ○

* , t , × , ○ : p<0.05

Table 3 病期別組織型別 5 年生存率

縦隔リンパ 節部位	#1	#2p	#3	#3a	#4	#5	#7	#8	
転移陽性の 症例数	15	33	40	16	77	43	75	24
5 年生存率	0%	0%	12%	0%	9%	20%	19%	9%

Table 2 縦隔リンパ節転移陽性部位別生存率

	1969年以前	1970～79年	1980～85年	計
69歳以下	6.1%	2.2%	1.7%	2.8%
70～74歳	25.0%	2.3%	2.2%	5.3%
75歳以上	—	20.0%	6.0%	8.2%
計	7.3%	2.8%	2.1%	3.3%

Table 5 手術年代別および手術年令別の手術死亡率

	肺全摘術	一葉切除	二葉切除	区域ないし 部分切除
I 期	71%	75%	88%	100%
Ⅱ期	41%	60%	71%	—
ⅢA期	17%	17%	27%	0%

Table 4 病期別手術術式別5年生存率

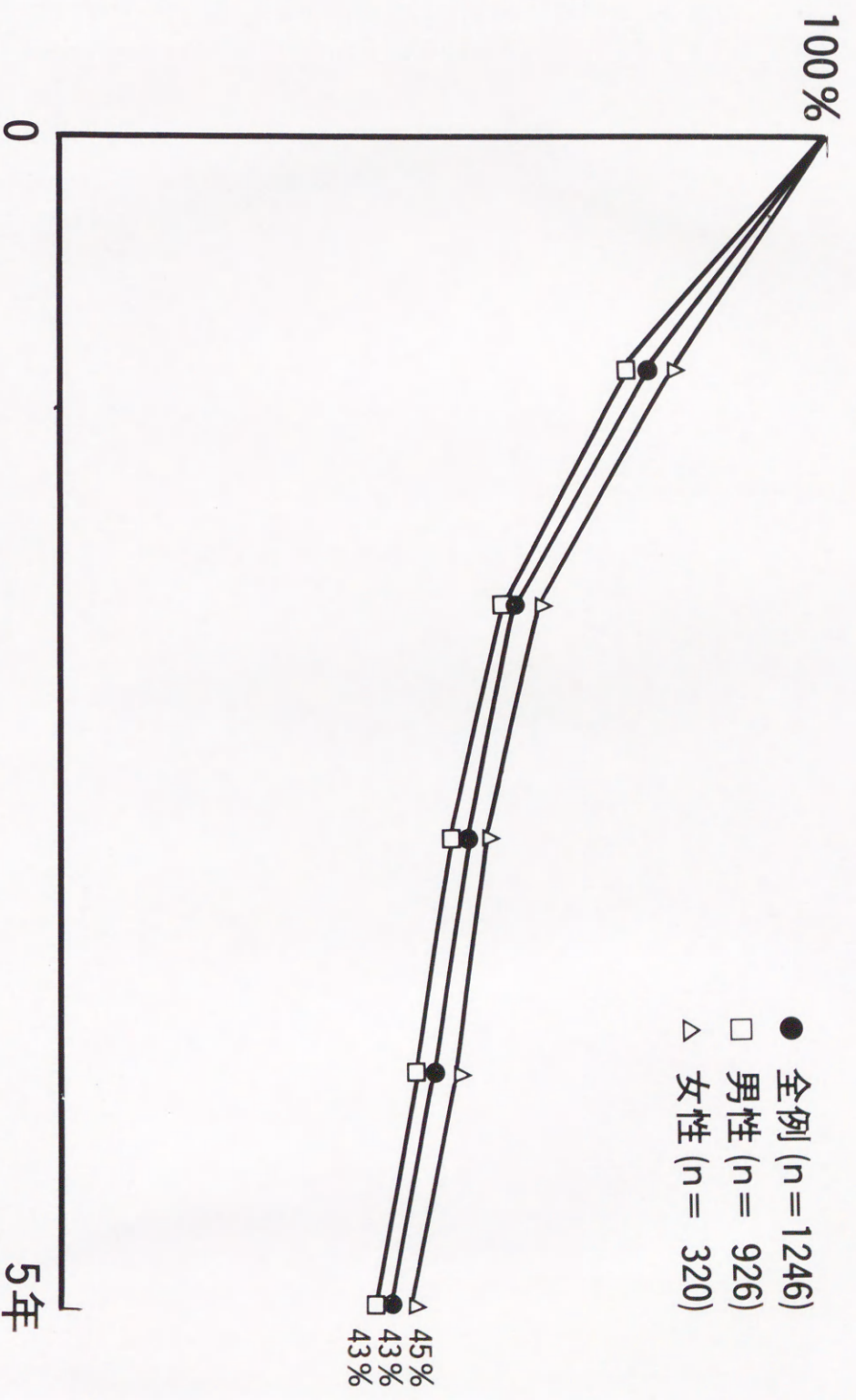


Fig.1 性別生存率
 男女間の差はほとんどないが、女性がやや良好な傾向があった。

Table 6 T因子N因子の組合せによるM0例の5年生存率

	N0	N1	N2	N3
Tis+T1	83%(n=218)	66%(n=64)	15%(n=45)	0%(n=1)
T2	69%(n=173)	55%(n=152)	17%(n=165)	0%(n=3)
T3	39%(n=38)	31%(n=54)	6%(n=76)	0%(n=5)
T4	0%(n=4)	14%(n=18)	0%(n=43)	(n=0)

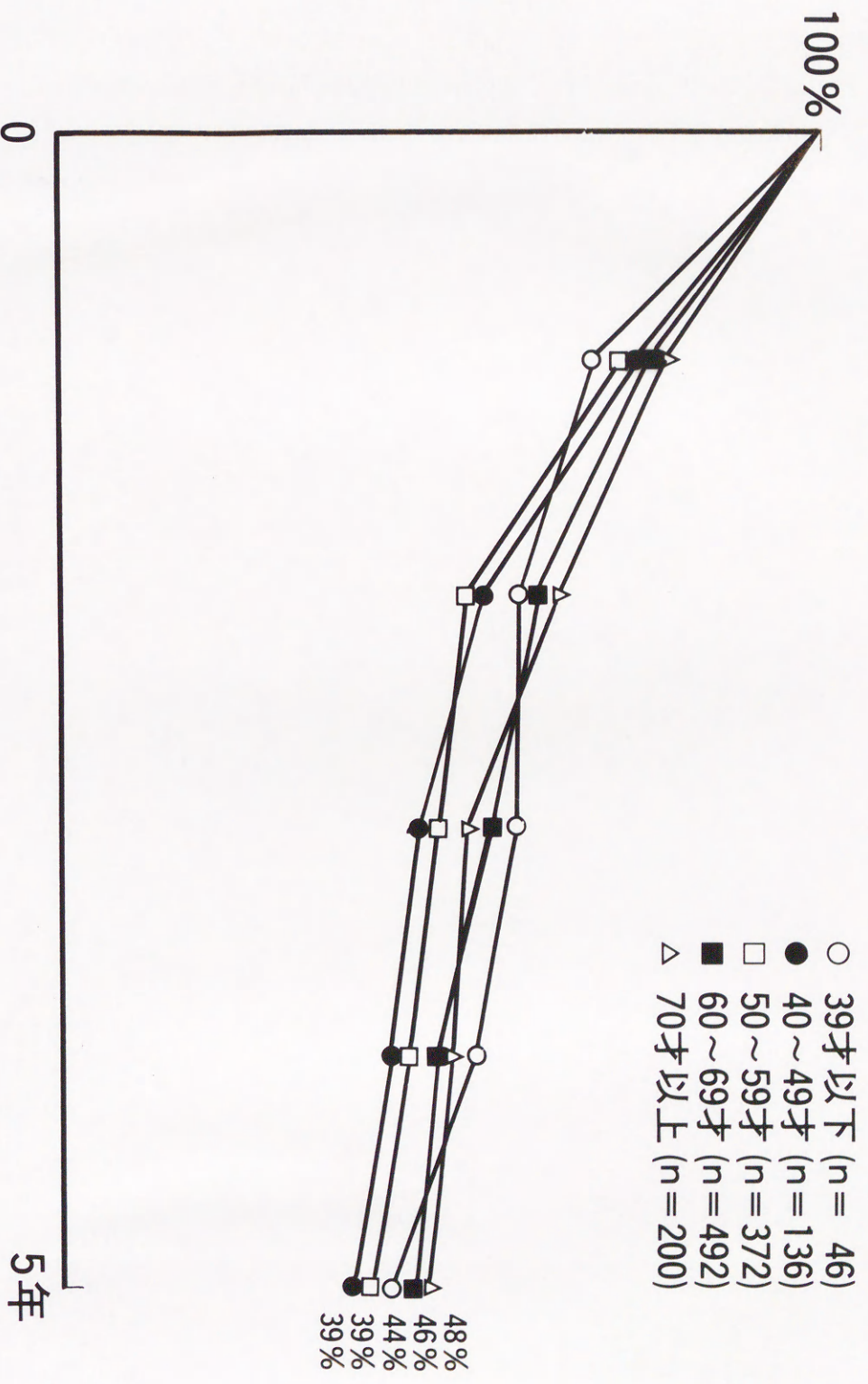


Fig. 3 年齢別生存率
70歳以上でも生存率には他の年齢層に比較して遜色がなかった。

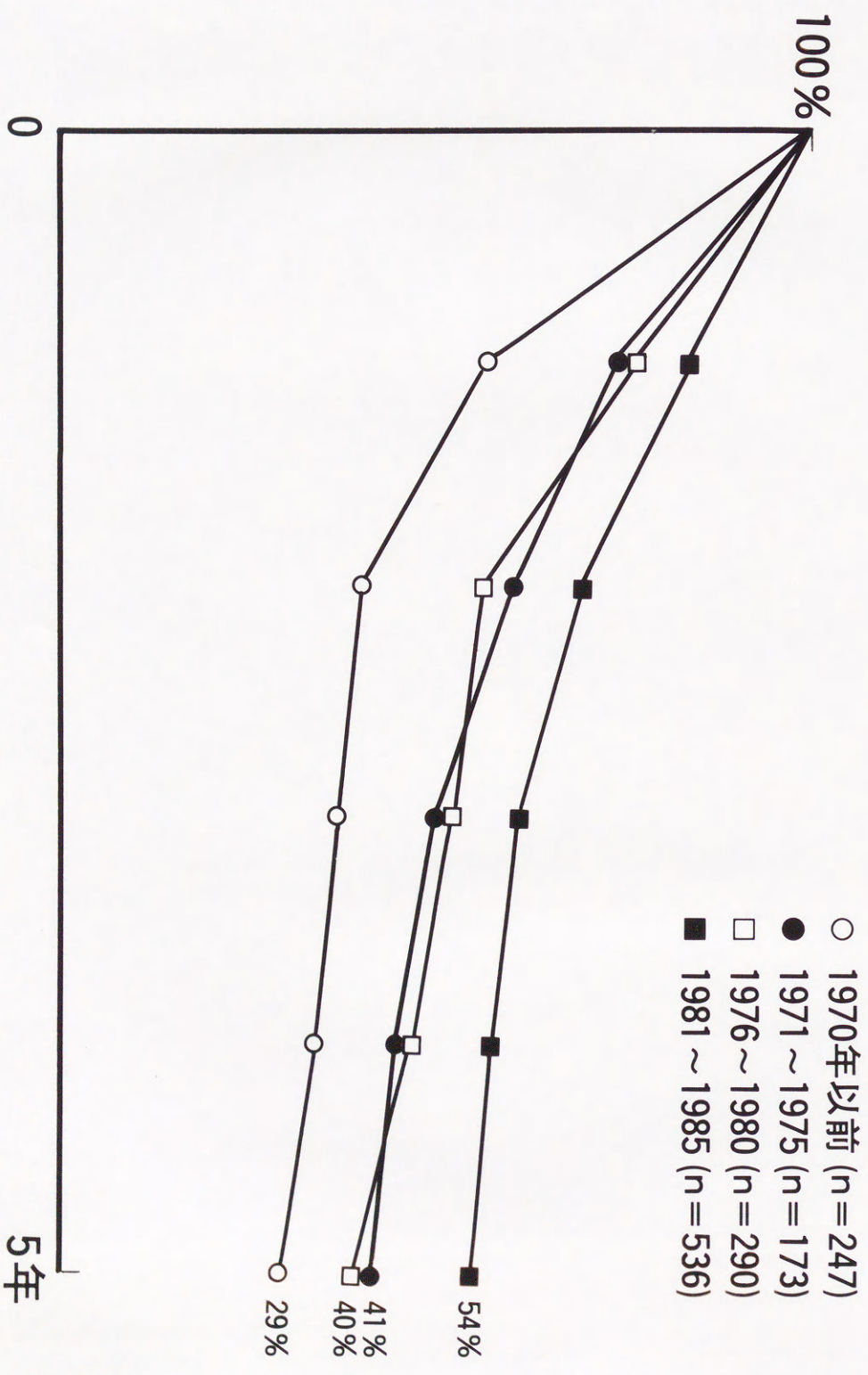


Fig. 2 年代別生存率
1981年以後は、それ以前に比べて生存率が上昇していた。

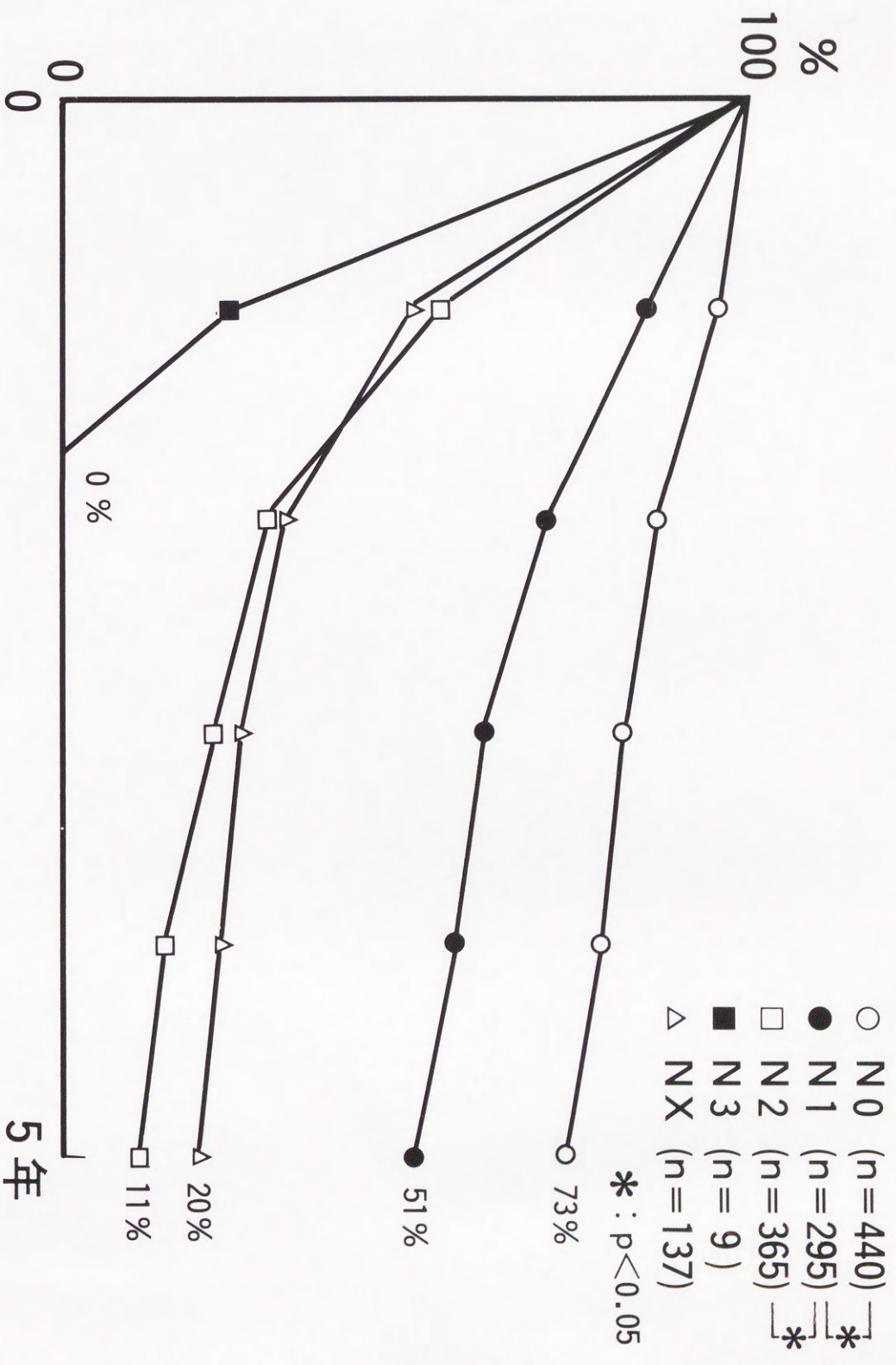


Fig. 5 N因子別生存率
 N0は良好で、以下N1, N2, N3と進むに従って不良となった。N0とN1、
 N1とN2の間には有意差があった。NXの生存率はN1とN2の間であった。

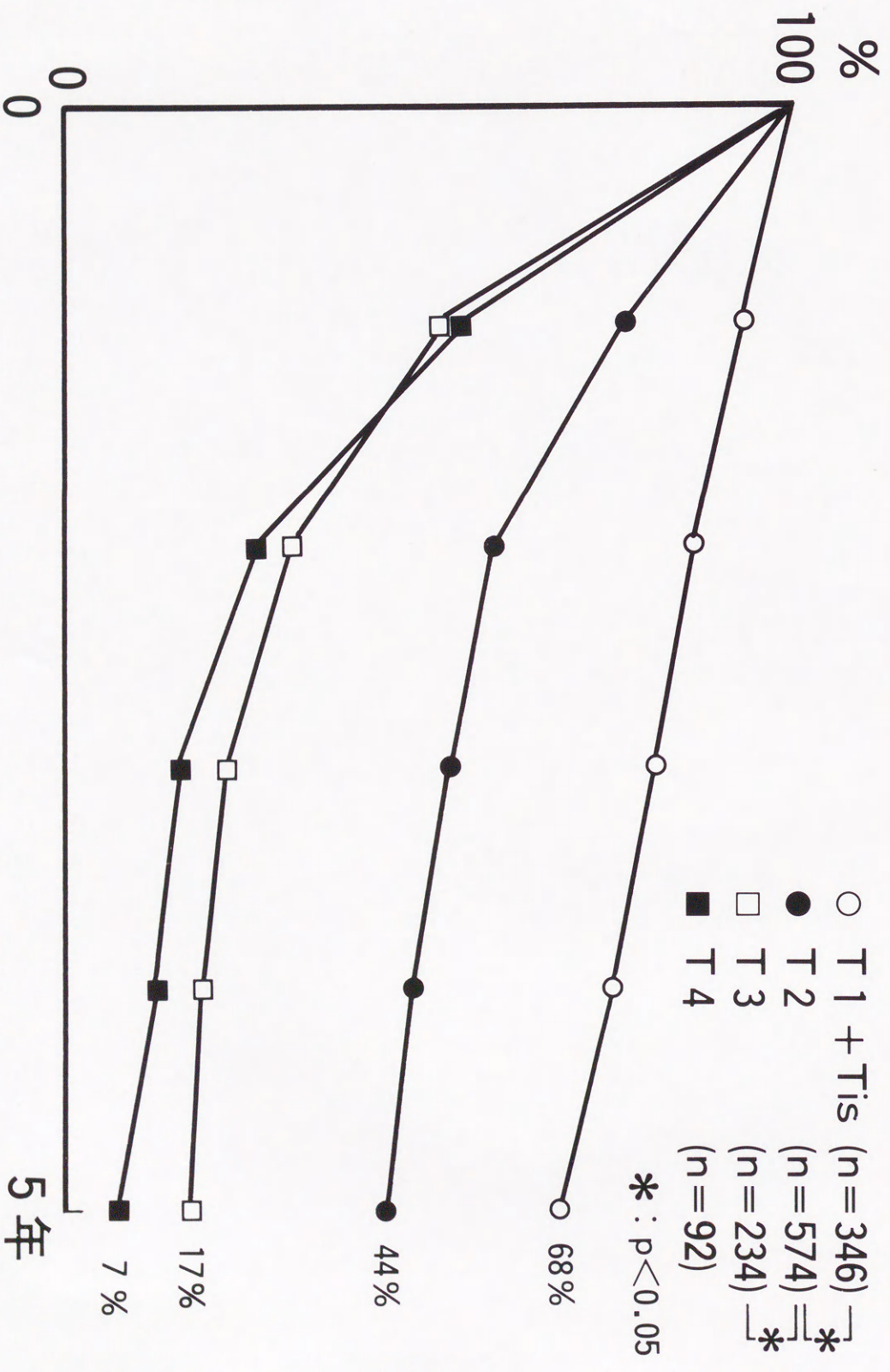


Fig. 4 T因子別生存率
 Tis+T1は良好で、以下T2, T3, T4と進むに従って不良となった。Tis
 +T1とT2、T2とT3の間には有意差があった。

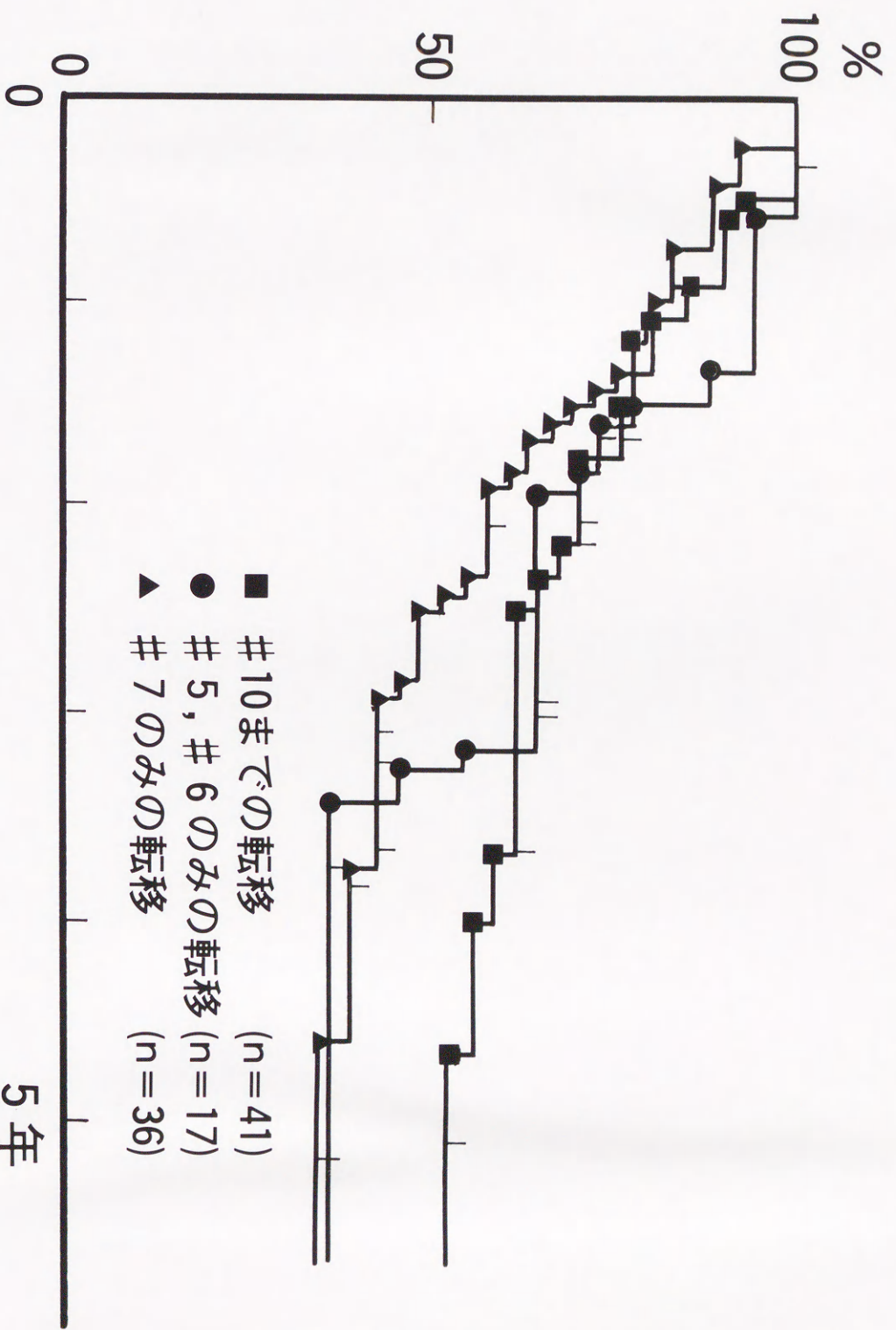


Fig. 7 リンパ節転移部位別生存率
#5、#6、#7への単独転移例と、縦隔リンパ節に転移のない#10への転移例の生存率を比較すると、#10への転移例が良好な傾向を示した。

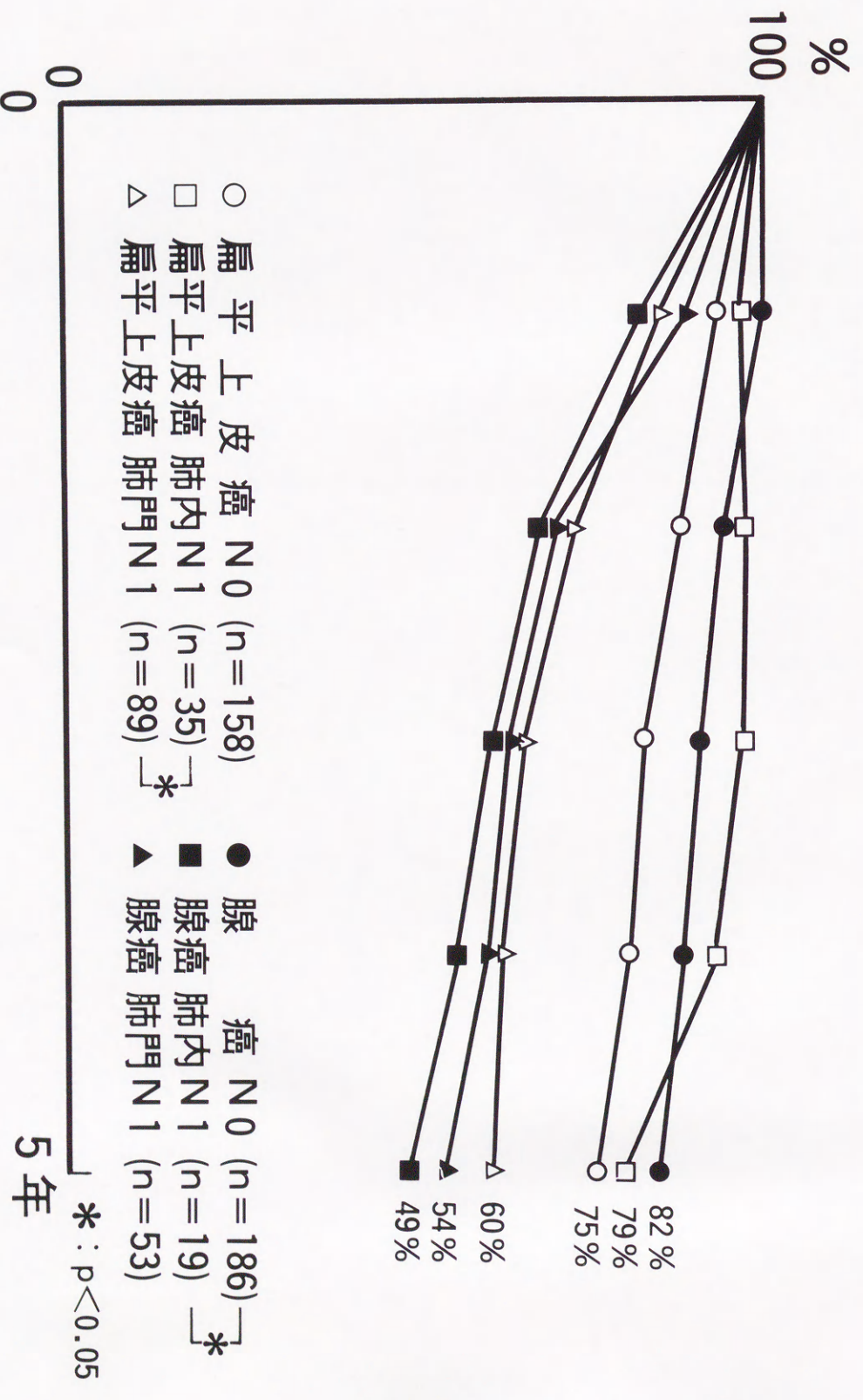


Fig. 6 組織型別リンパ節転移部位別生存率
術後病期 I 期および II 期の扁平上皮癌と腺癌に関して、組織型別に N0 群と肺内 N1 群と肺門 N1 群の予後を比較した。扁平上皮癌では N1 肺内群は N0 群とは有意差がなく、N1 肺門群と有意差があったが、腺癌では N1 肺内群は N1 肺門群と有意差がなく、N0 群と有意差があった。

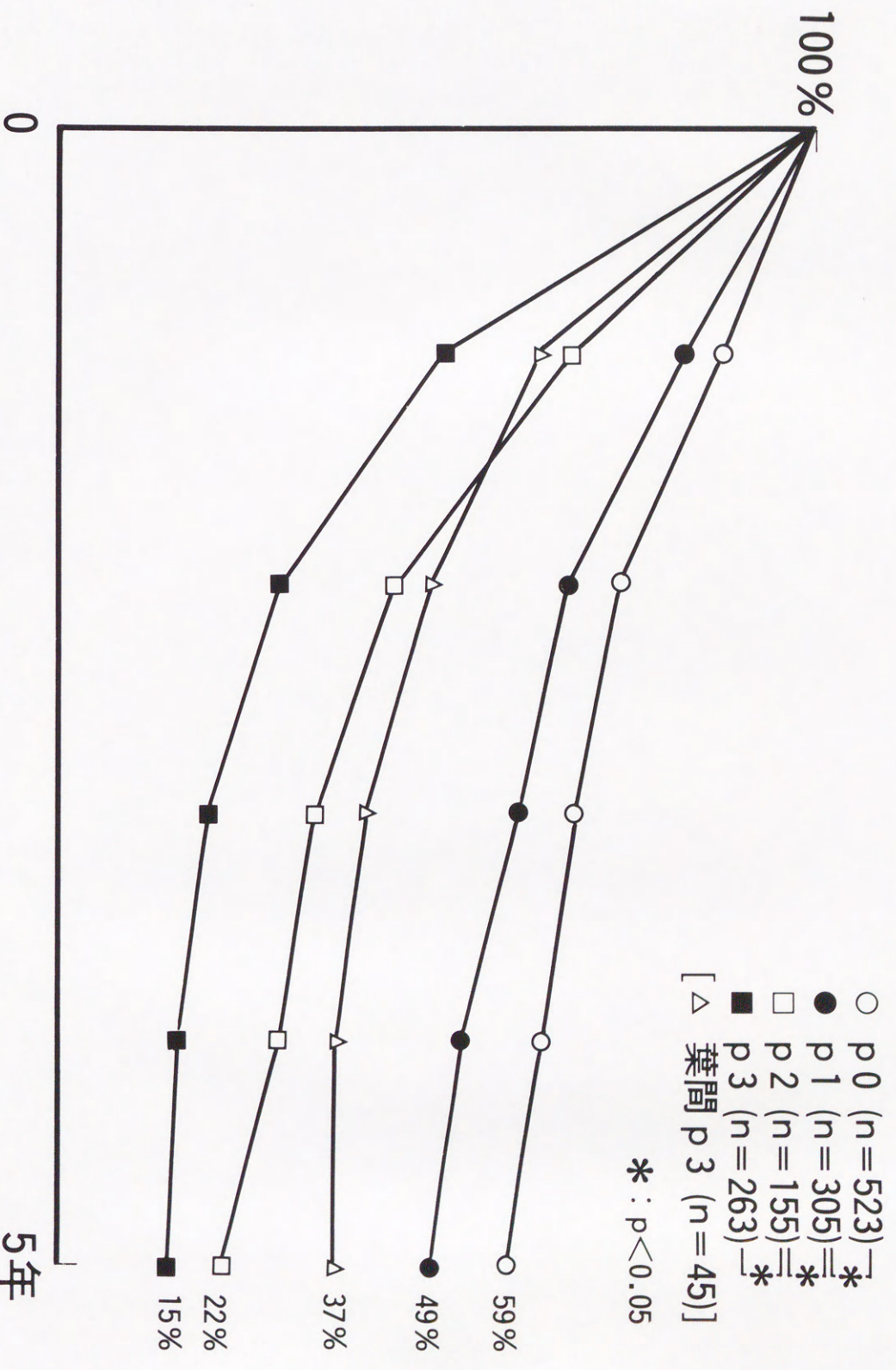


Fig. 9 p 因子別生存率
 p 0は良好で、以下 p 1, p 2, p 3と進むに従って不良となった。p 0と p 1、
 p 1と p 2、p 2と p 3の間には有意差があった。葉間 p 3の生存率は、全 p 3に
 比較して良好な傾向を示した。

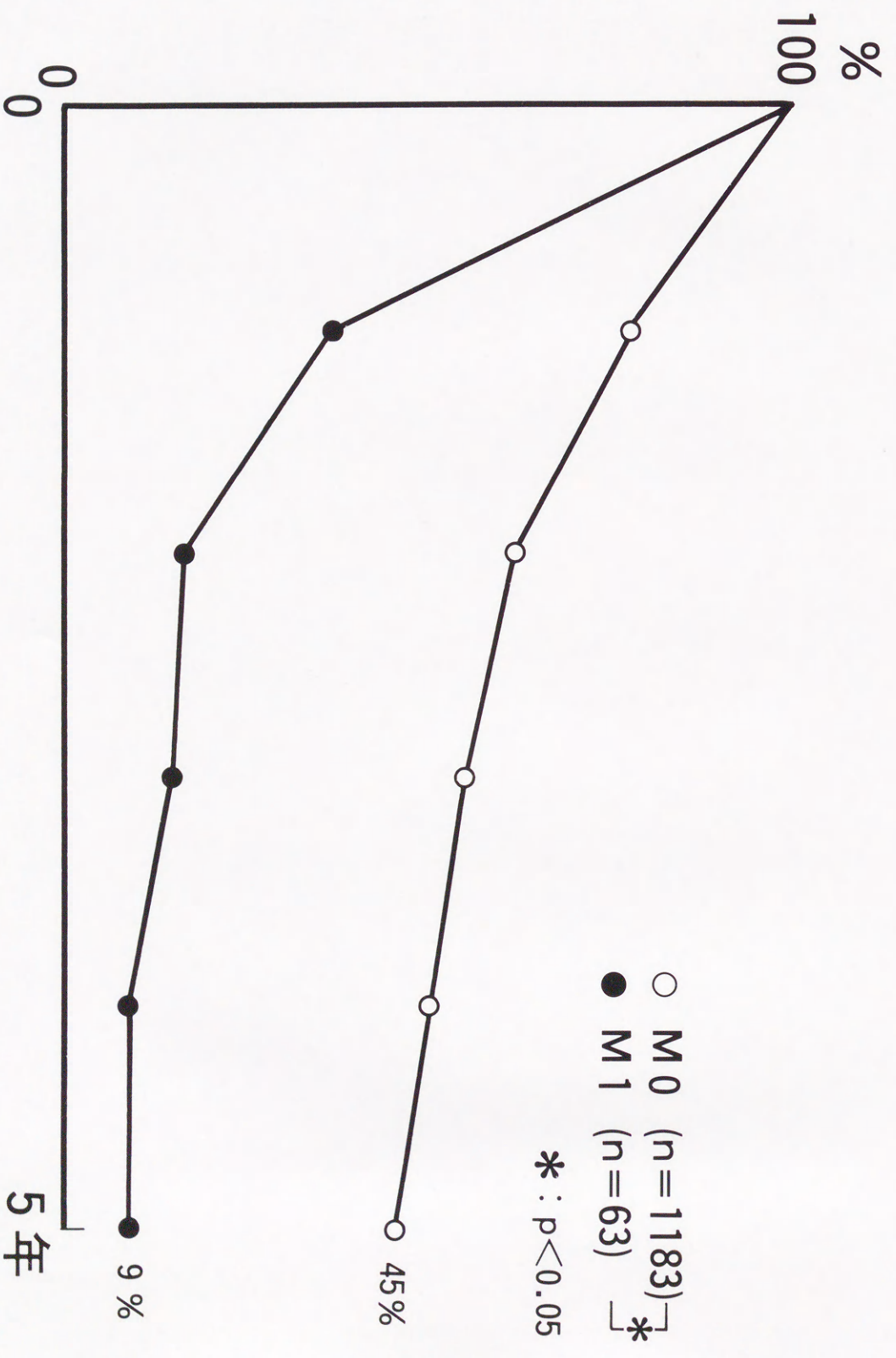


Fig. 8 M 因子別生存率
 M 1は予後不良であった。M 0と M 1の間には有意差があった。

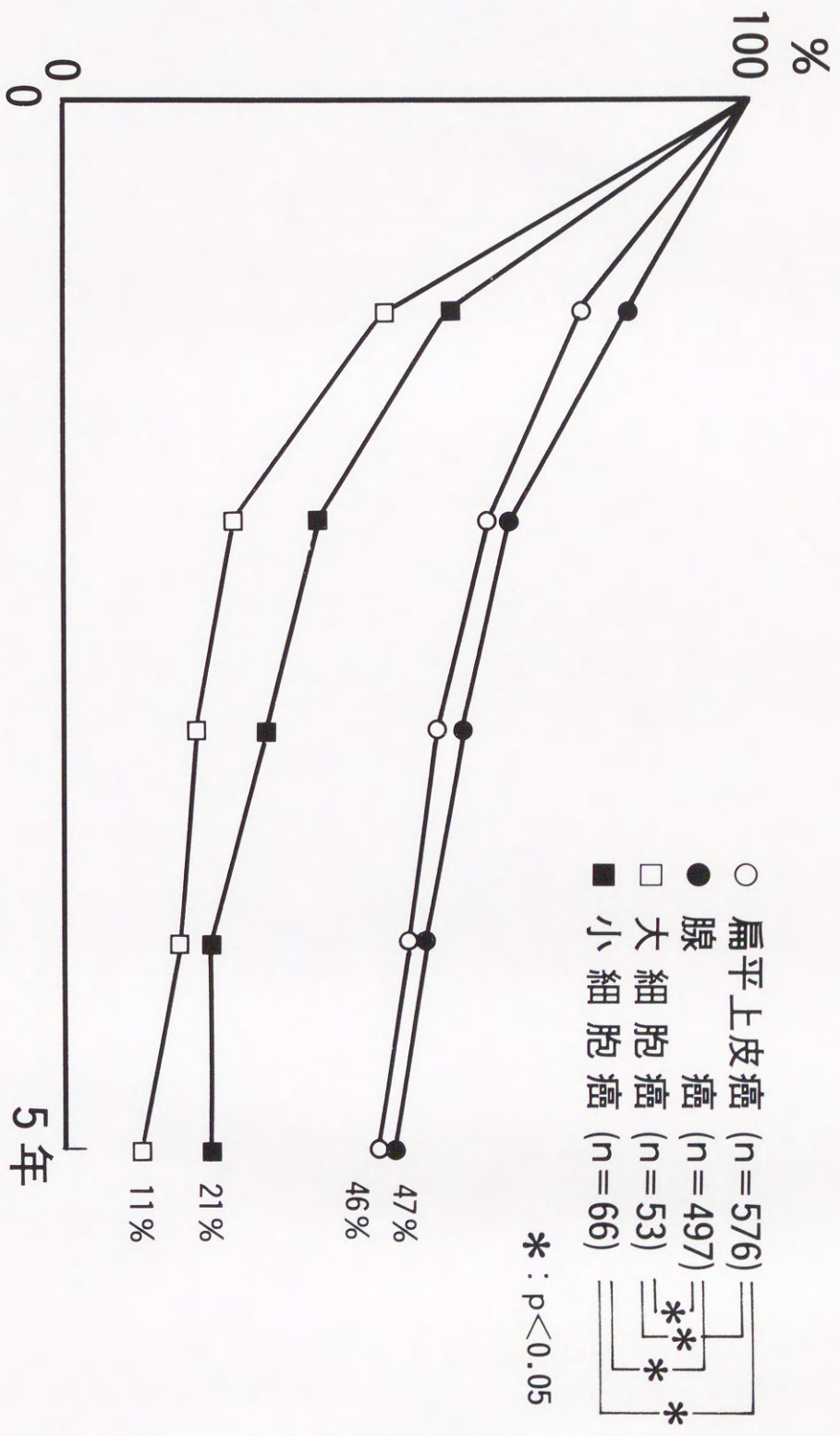


Fig. 11 組織型別生存率
扁平上皮癌、腺癌は比較的予後良好であるが、大細胞癌、小細胞癌は扁平上皮癌、腺癌に比べて有意に予後不良であった。

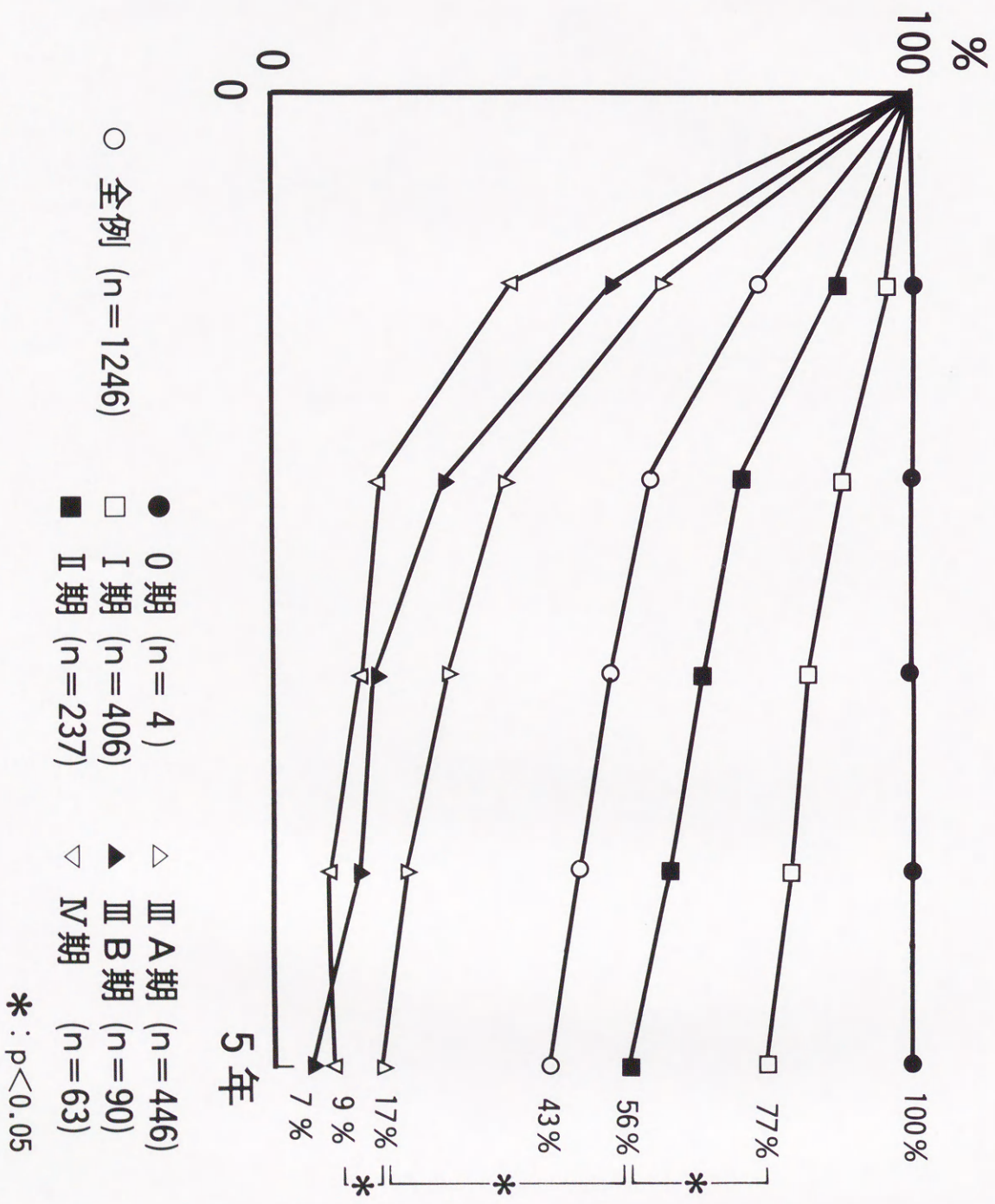


Fig. 10 術後病期別生存率
0期は良好で、以下I期、II期、IIIA期、IIIB期と進むに従って不良となった。
I期とII期、II期とIIIA期、IIIA期とIV期に有意差があった。

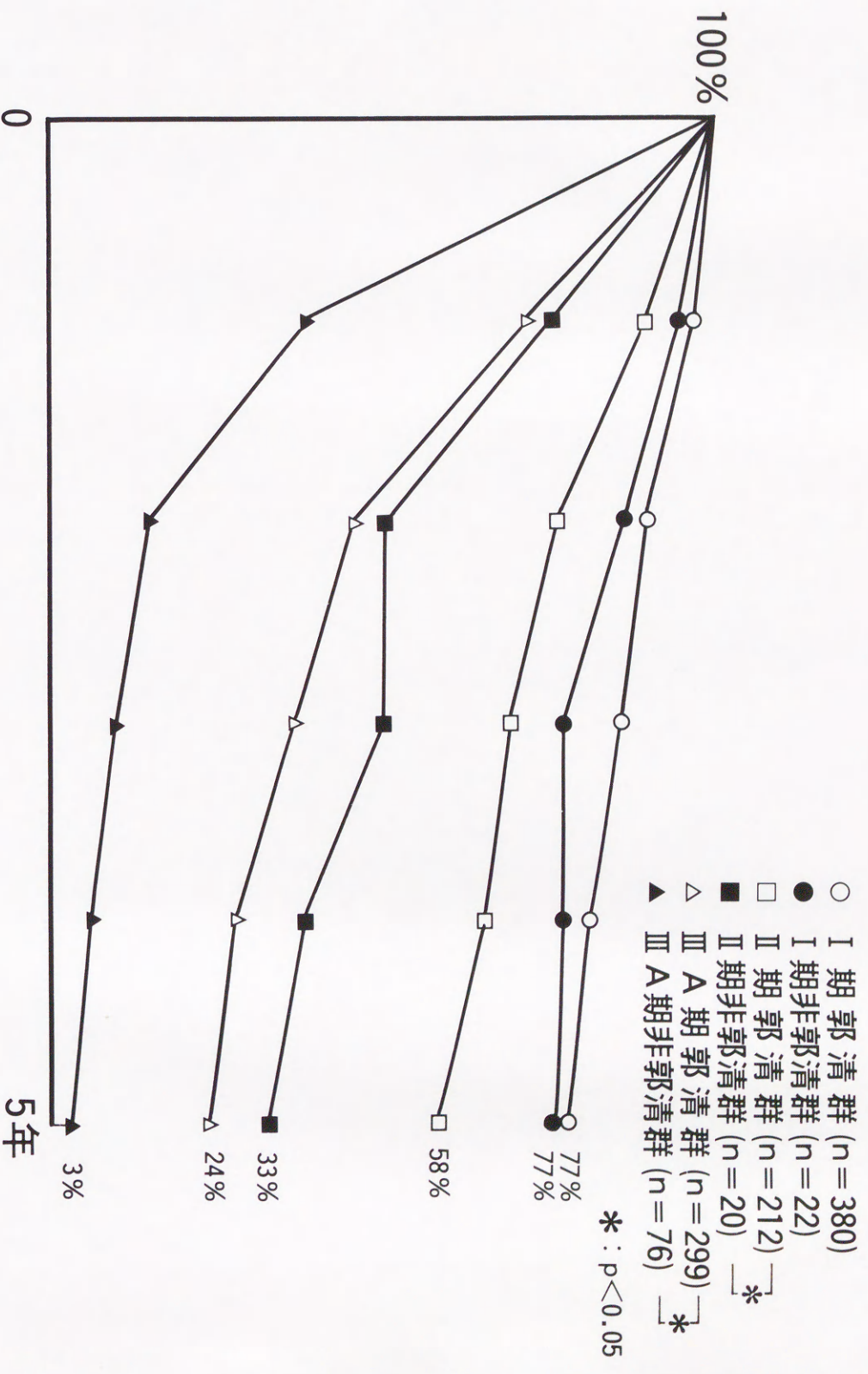


Fig. 13 病期別および郭清の有無別生存率
I 期では郭清の有無は生存率にほとんど影響しなかったが、II 期および III A 期では郭清群が非郭清群より有意に予後良好であった。

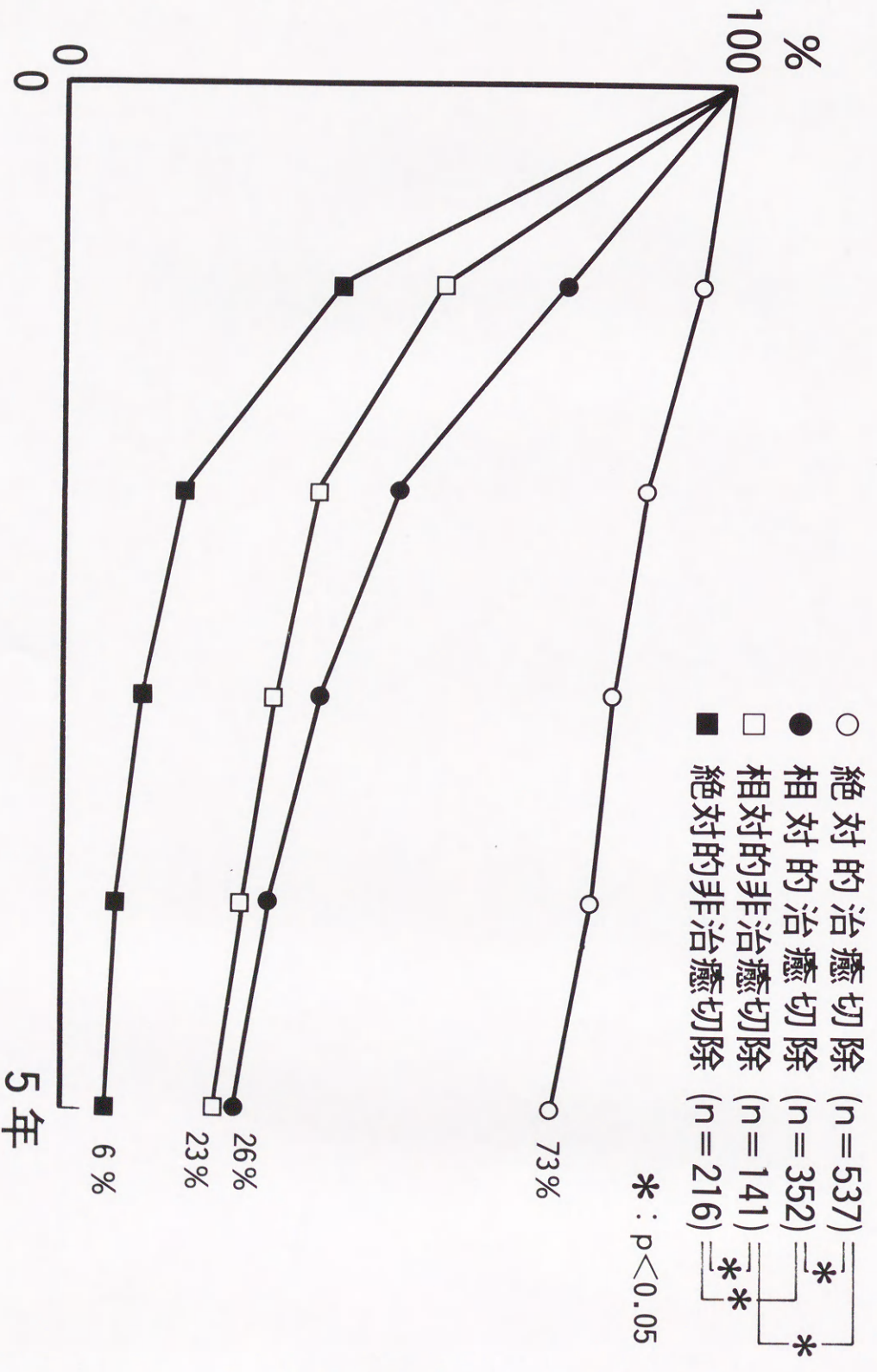


Fig. 12 根治度別生存率
絶対例は相治例、相非治例より有意に予後良好であり、絶非例は相治例、相非治例に比べて有意に予後不良であった。

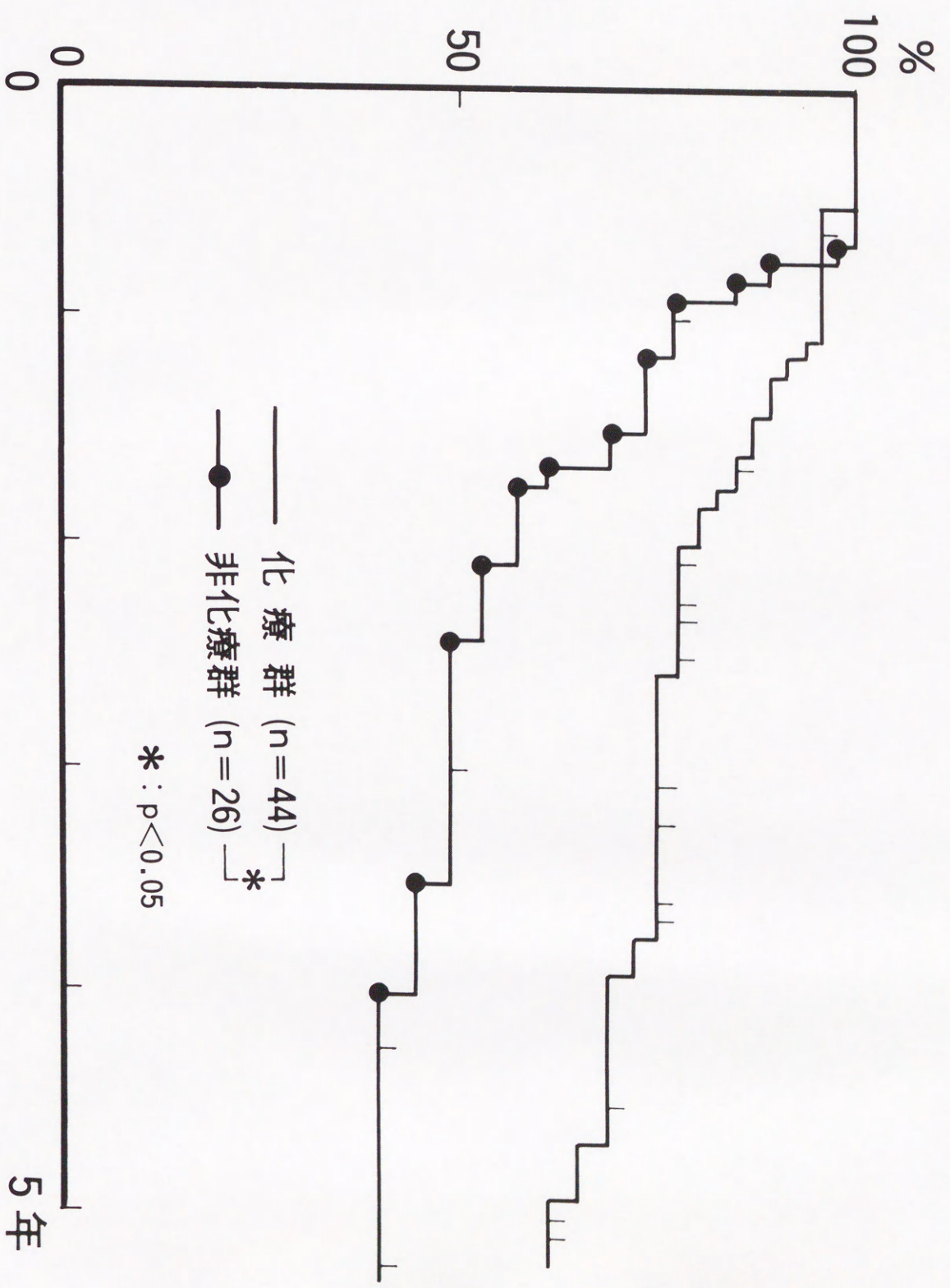


Fig.15 術後化学療法の有無別生存率（術後病期Ⅱ期の腺癌）
化療群は非化療群より有意に予後良好であった。

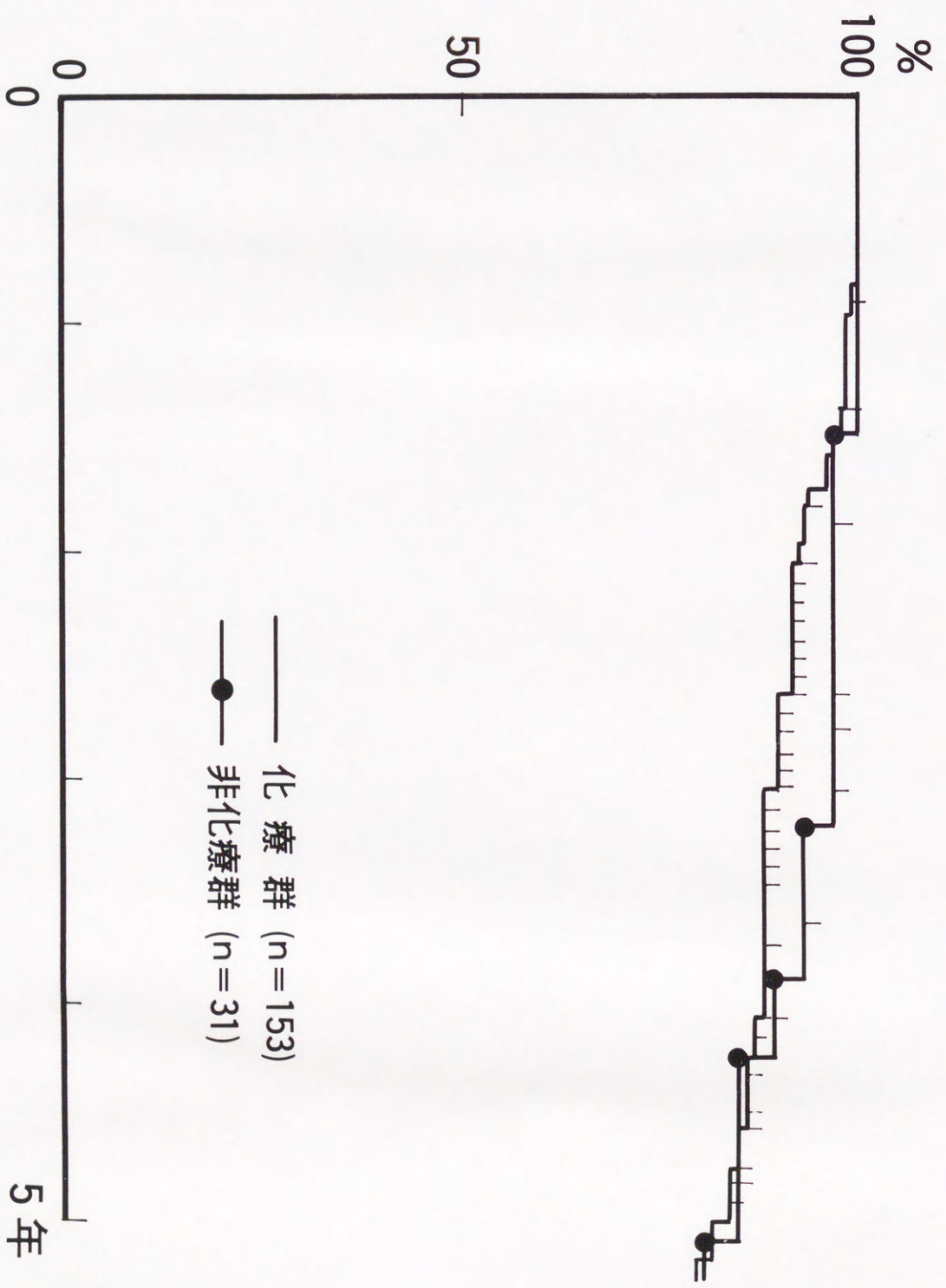


Fig. 14 術後化学療法の有無別生存率（術後病期Ⅰ期の腺癌）
化学療法と非化学療法の間に有意差を認めなかった。

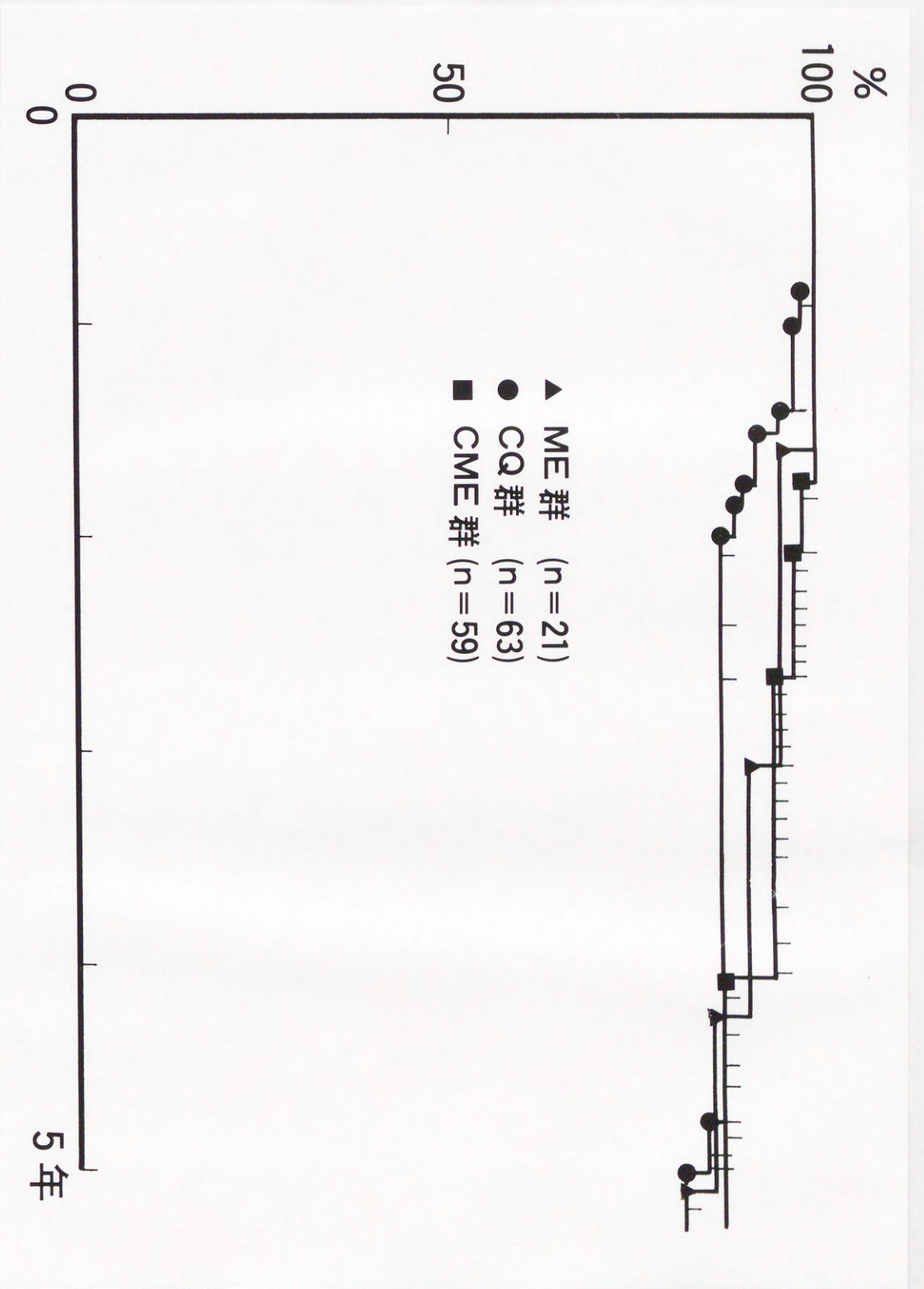


Fig.17 術後化学療法法の薬剤別生存率（術後病期Ⅰ期の腺癌）
ME 群とCME 群はCQ 群よりやや良好な傾向を示した。

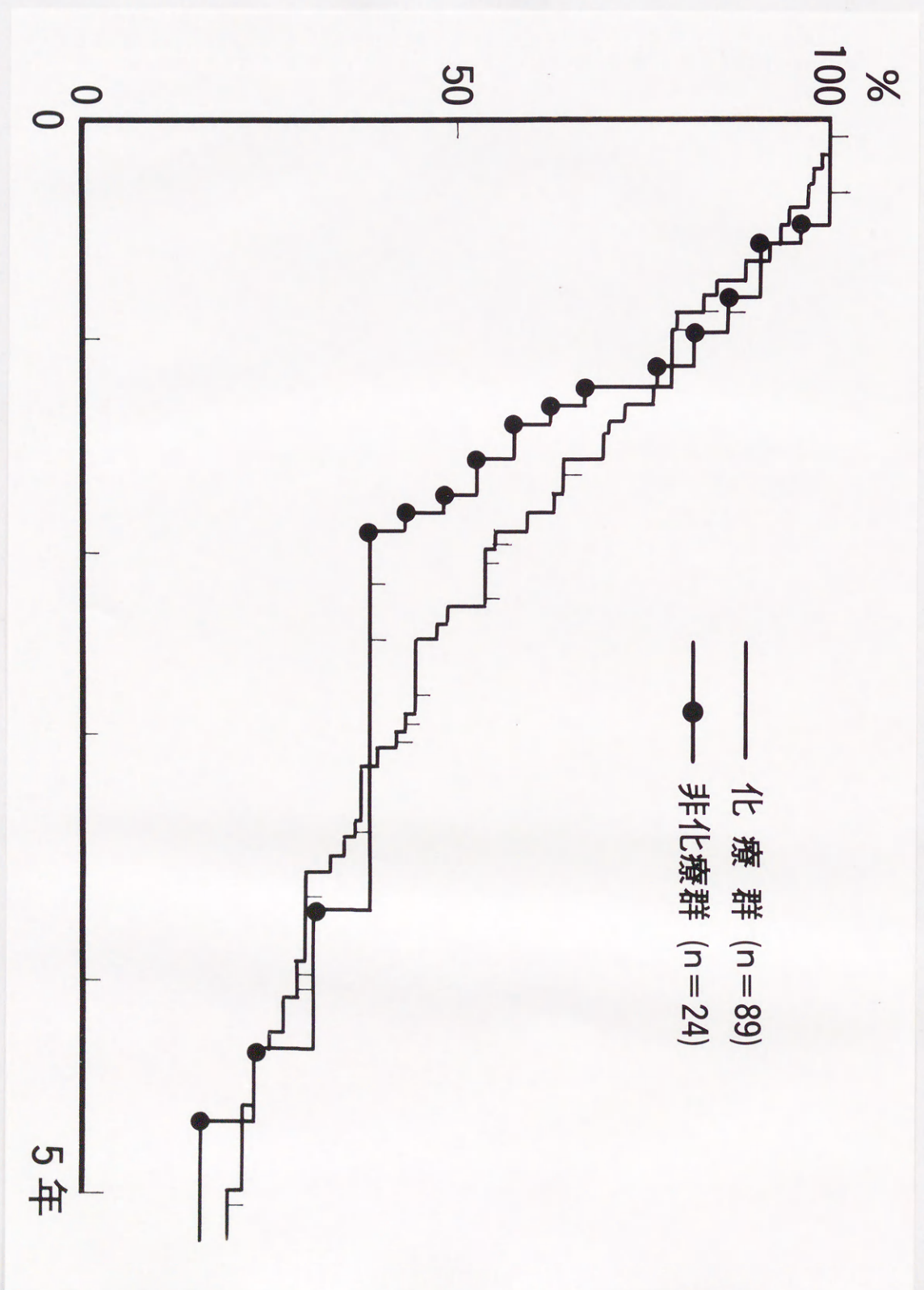


Fig.16 術後化学療法の有無別生存率（術後病期ⅢA期の腺癌）
化療群と非化療群の間に有意差を認めなかった。

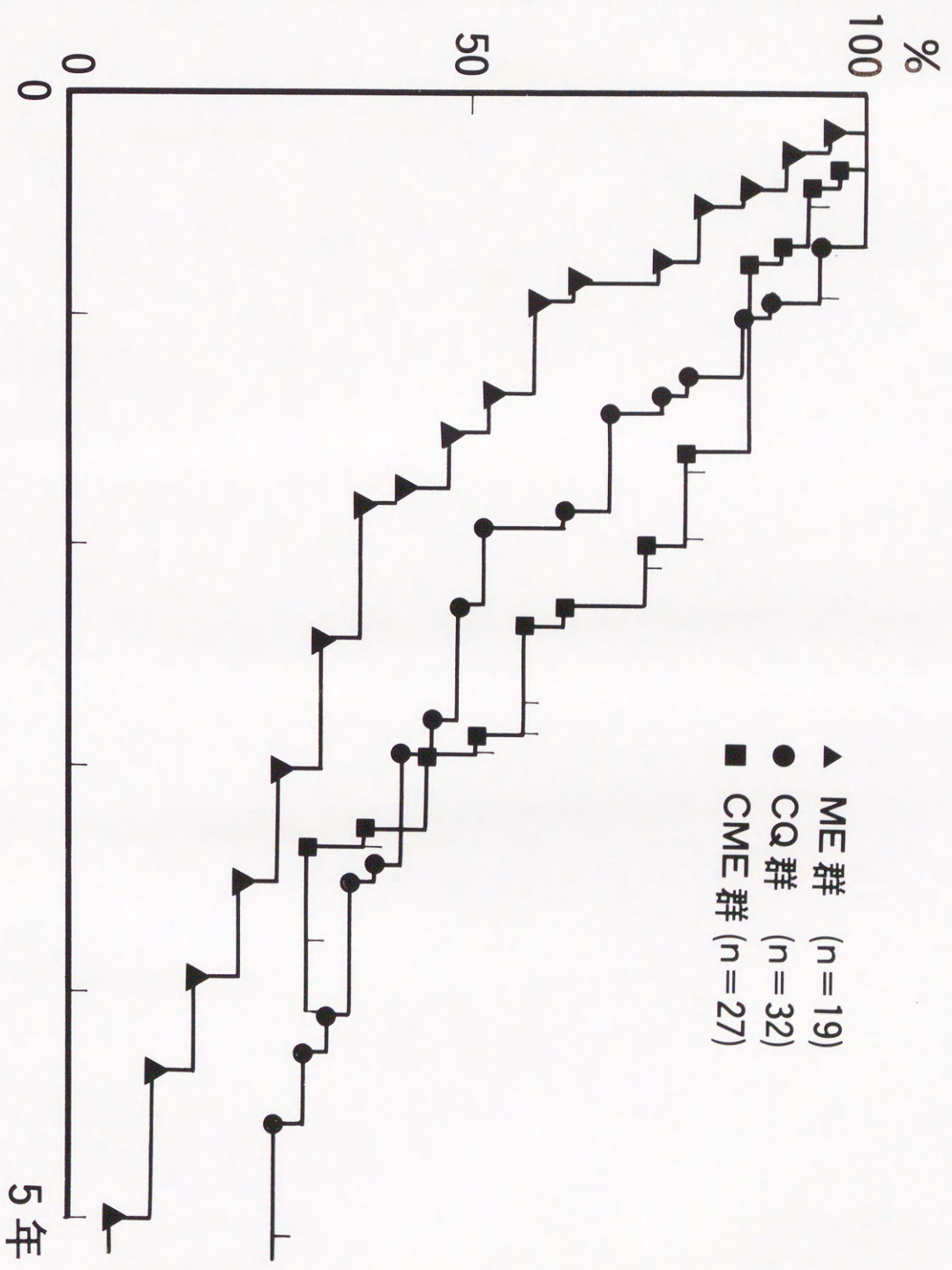


Fig.19 術後化学療法の薬剤別生存率（術後病期ⅢA期の腺癌）
CQ群とCME群はME群より良好な傾向を示した。

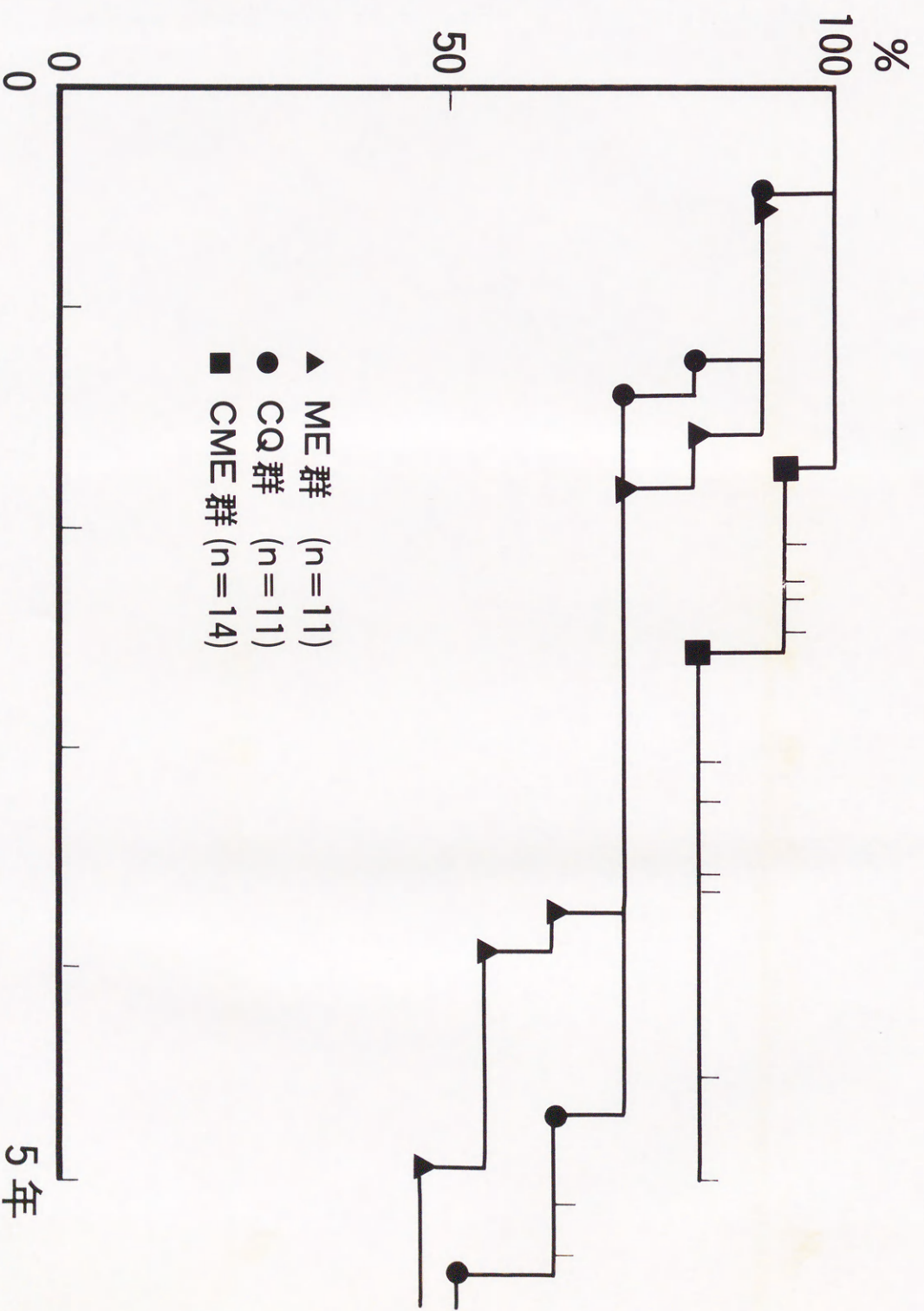


Fig.18 術後化学療法の薬剤別生存率（術後病期Ⅱ期の腺癌）
CME群は他の2群より良好な傾向を示した。

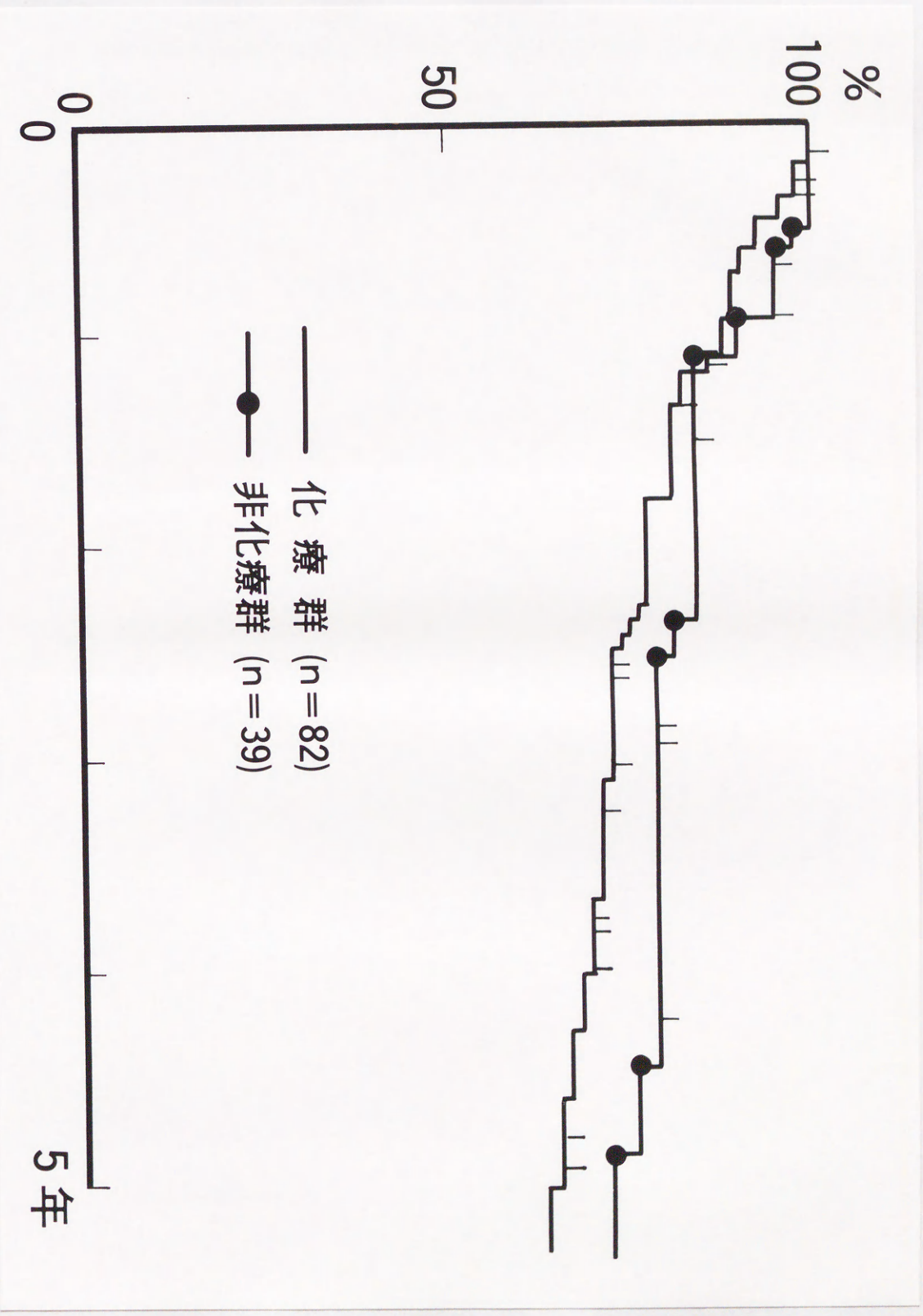


Fig. 21 術後化学療法の有無別生存率（術後病期Ⅱ期の扁平上皮癌）
 化療群と非化療群の間に有意差を認めなかった。

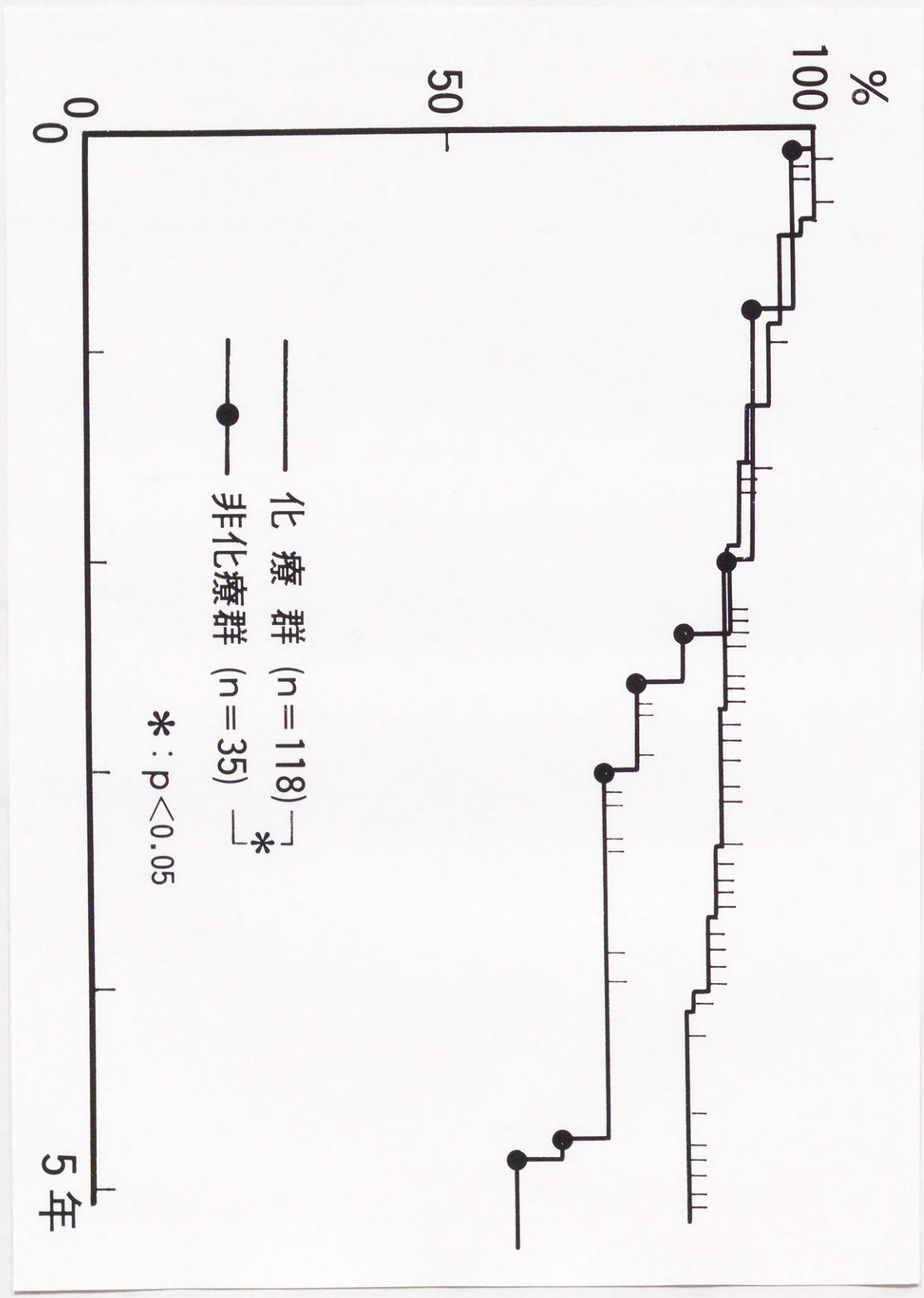


Fig. 20 術後化学療法の有無別生存率（術後病期Ⅰ期の扁平上皮癌）
 化療群が非化療群より有意に予後良好であった。

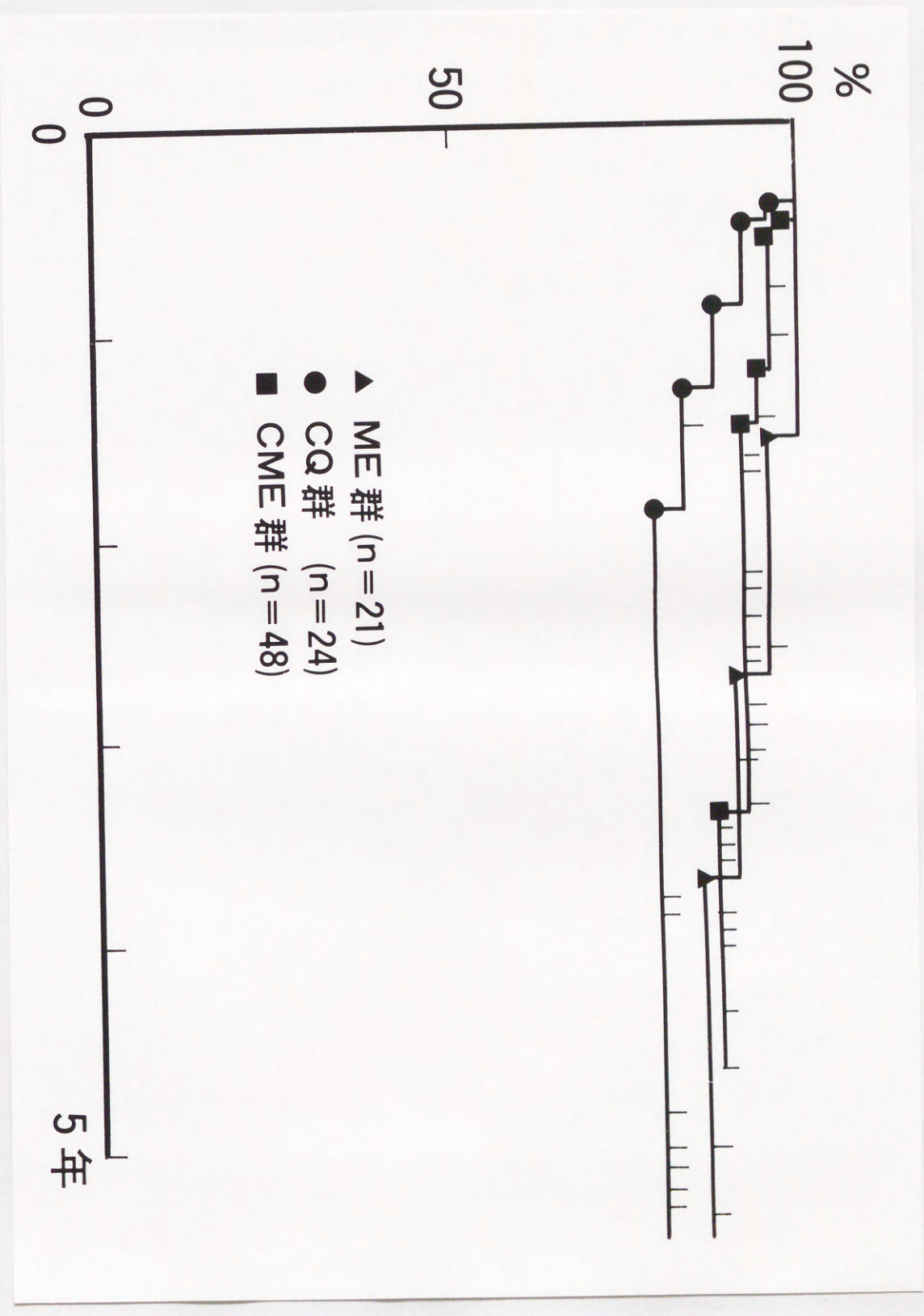


Fig.23 術後化学療法の薬剤別生存率（術後病期Ⅰ期の扁平上皮癌）
CME群とME群はCQ群よりやや良好な傾向を示した。

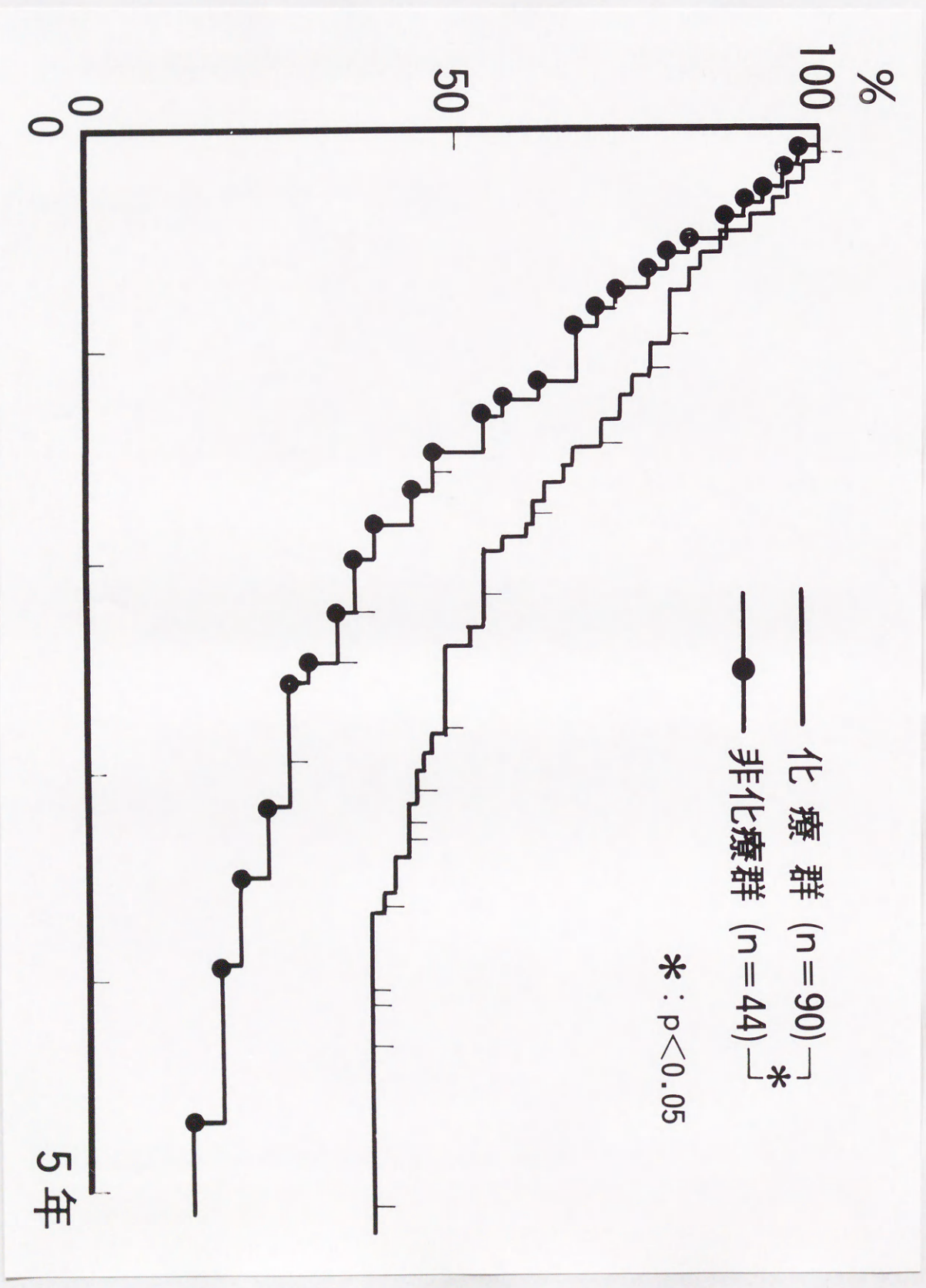


Fig.22 術後化学療法の有無別生存率（術後病期ⅢA期の扁平上皮癌）
治療群が非治療群より有意に予後良好であった。

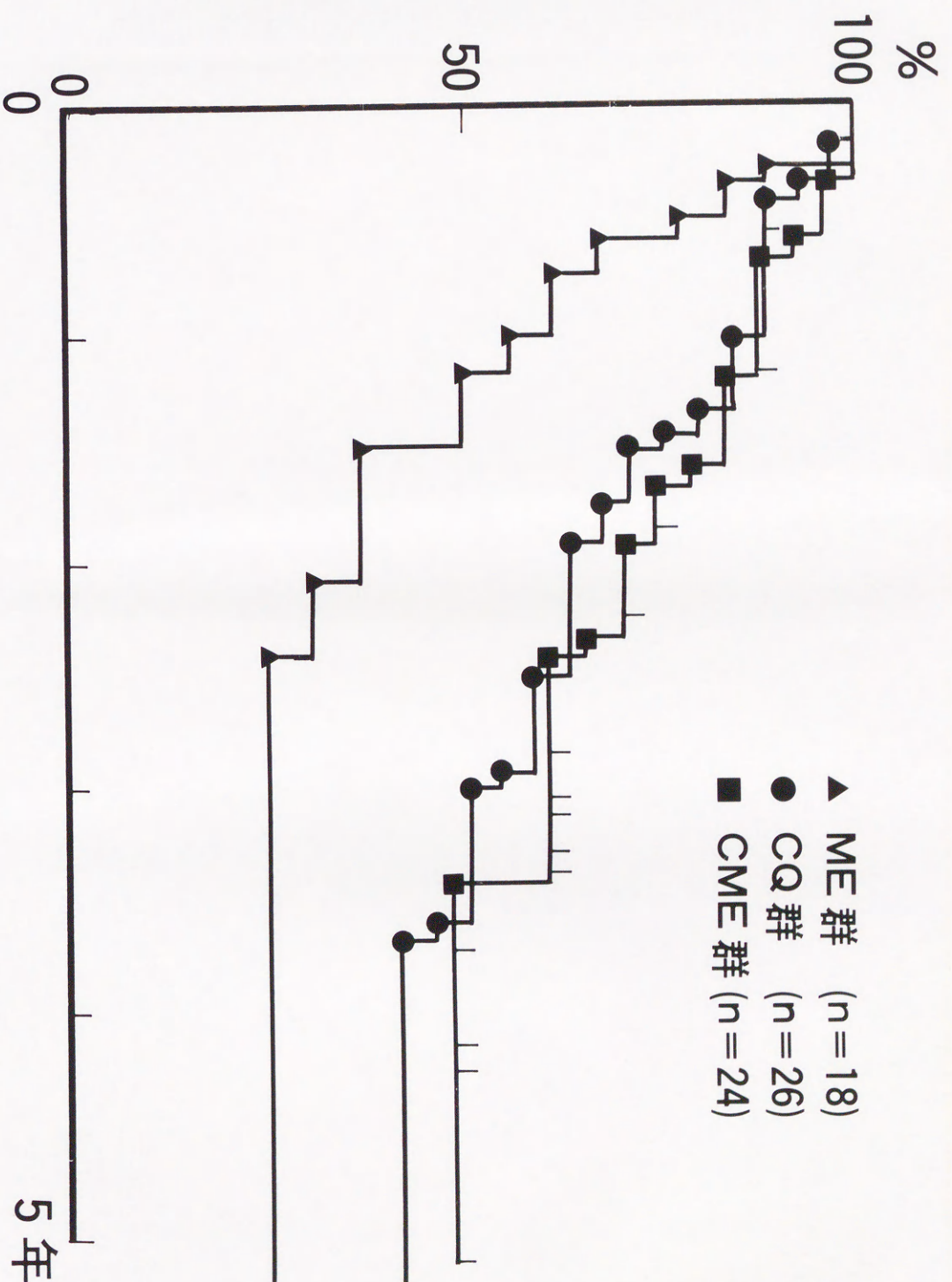


Fig. 25 術後化学療法の薬剤別生存率（術後病期ⅢA期の扁平上皮癌）
CQ群とCME群はME群より良好な傾向を示した。

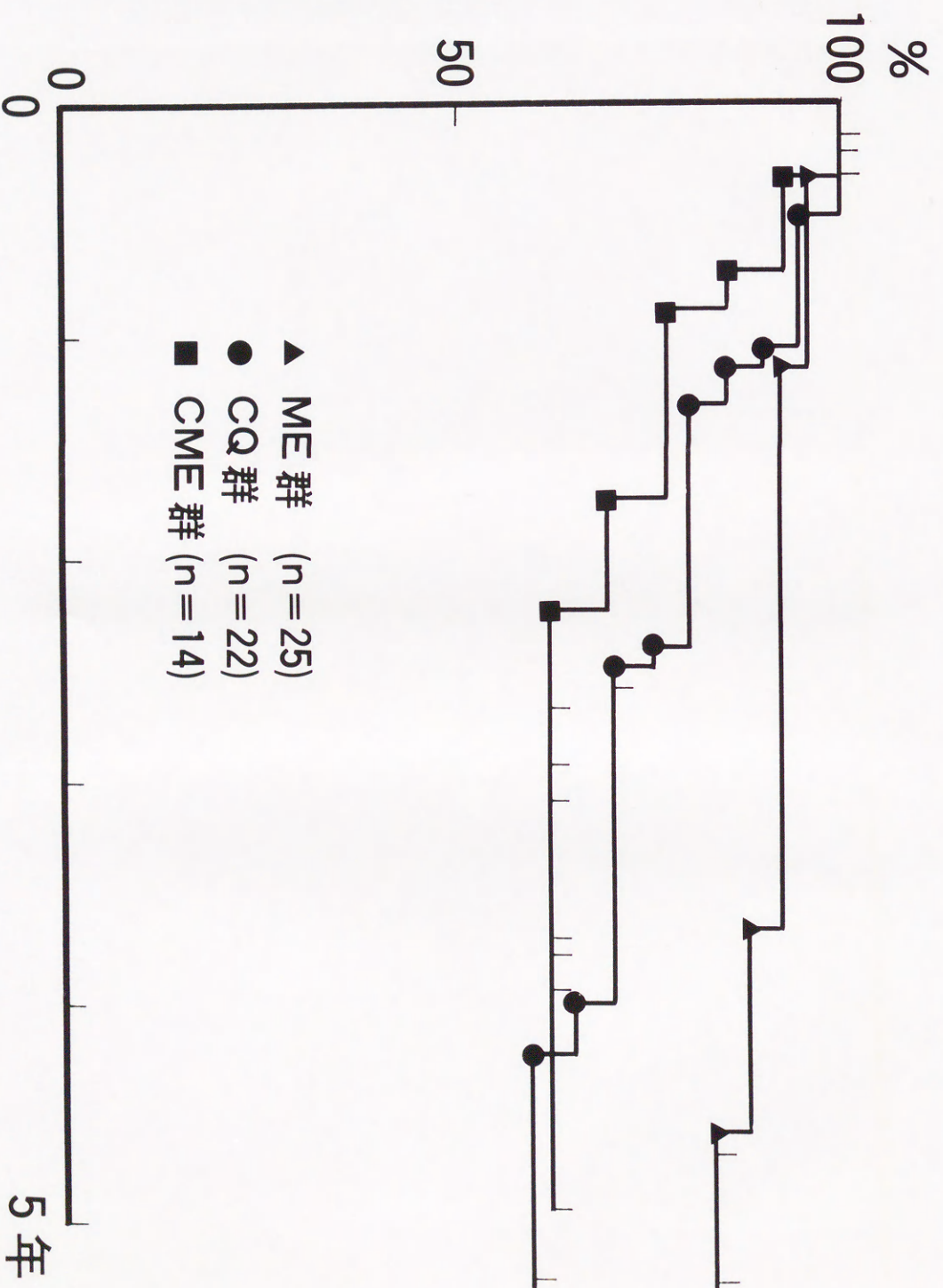


Fig. 24 術後化学療法の薬剤別生存率（術後病期Ⅱ期の扁平上皮癌）
ME群は他の2群より良好な傾向を示した。

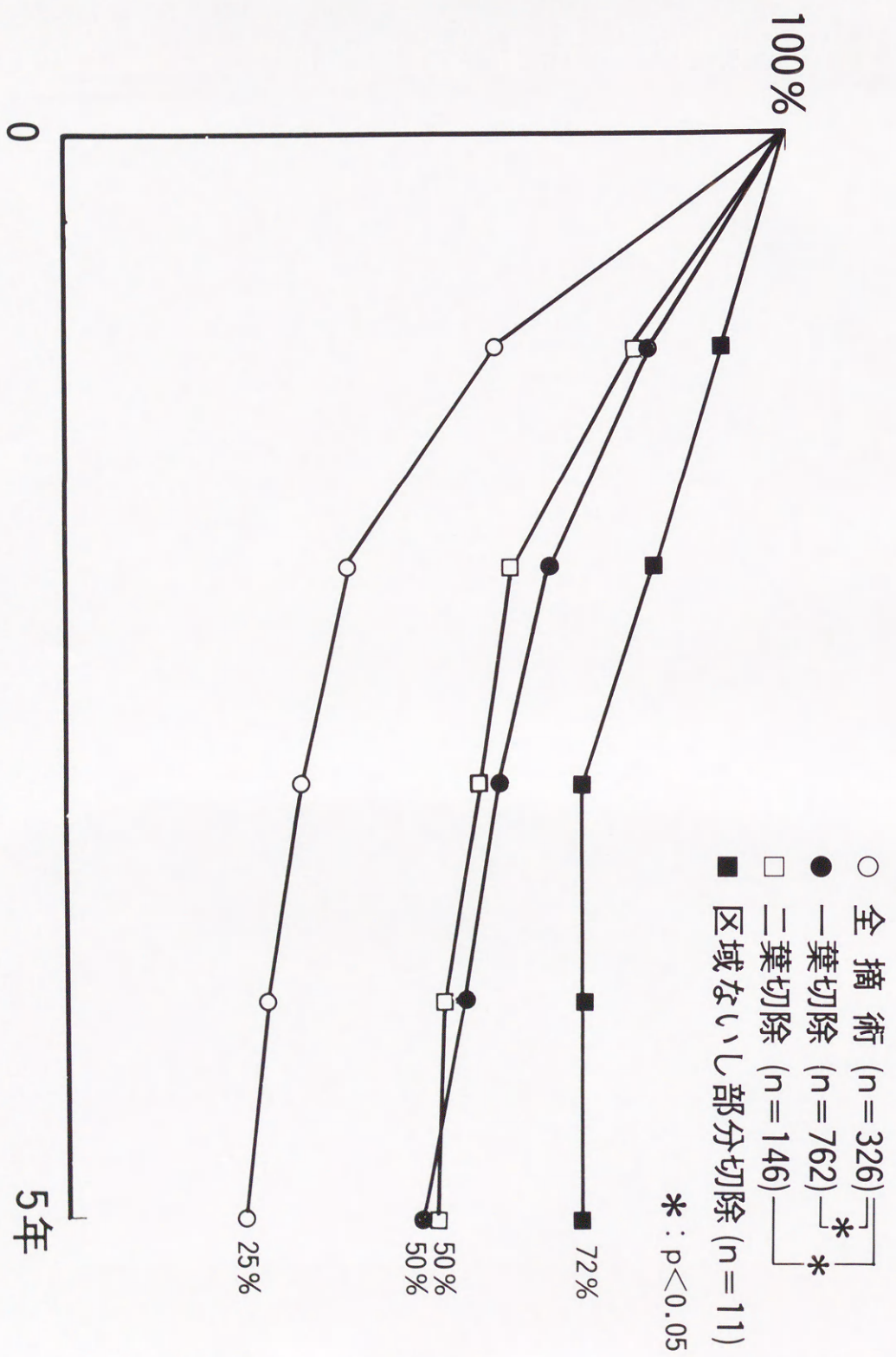


Fig. 26 手術術式別生存率
 全摘術は一葉切除、二葉切除より有意に予後不良であった。

